

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



4/2015

Ukrainian Journal of Cardiology

Науково-практичний журнал
Видається із січня 1994 року

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

Редакційна колегія

В. О. Шумаков *головний редактор*
Г. В. Дзяк *заступник головного редактора*
Л. Г. Воронков *заступник головного редактора*
О. Й. Жарінов *відповідальний секретар*

К. М. Амосова, В. В. Братусь, В. І. Волков, І. М. Горбась, Г. В. Книшов, В. М. Коваленко, М. І. Лутай,
О. І. Мітченко, В. З. Нетяженко, О. М. Пархоменко, Є. П. Свіщенко, О. С. Сичов, Ю. М. Сіренко,
І. П. Смирнова, Ю. М. Соколов, Т. В. Талаєва, М. К. Фуркало, В. Й. Целуйко

Міжнародна редакційна рада

О. Я. Бабак (Харків), А. Е. Багрій (Донецьк), Ю. М. Беленков (Москва), М. Т. Ватутін (Донецьк),
В. А. Візир (Запоріжжя), В. К. Гринь (Донецьк), І. Гусак (Морістаун, Нью-Джерсі), О. І. Дядик
(Донецьк), Є. Х. Заремба (Львів), Д. Д. Зербіно (Львів), Ю. А. Іванів (Львів), Р. С. Карпов (Томськ),
О. А. Коваль (Дніпропетровськ), О. В. Коркушко (Київ), О. Лаучавічус (Вільнюс), В. Г. Лизогуб
(Київ), Р. Г. Оганов (Москва), М. І. Попович (Кишинів), М. В. Рішко (Ужгород), І. І. Сахарчук (Київ),
Н. М. Середюк (Івано-Франківськ), В. К. Серкова (Вінниця), В. К. Тащук (Чернівці), М. Тендера
(Катовіце), Б. М. Тодуров (Київ), А. В. Токар (Київ), В. Г. Чумбурідзе (Тбілісі), Є. І. Чазов (Москва),
М. І. Швед (Тернопіль), М. І. Яблунчанський (Харків)

Редакція журналу

ДУ «Національний науковий центр "Інститут
кардіології ім. М.Д. Стражеска" НАМН України»
вул. Народного Ополчення, 5
03680 МСП м. Київ-151
Випускаючий редактор:
Н.П. Строганова (тел.: (44) 249-70-20)
Відповідальний секретар:
О.Й. Жарінов (тел./факс: (44) 291-61-30)
E-mail: 4w@4w.com.ua
www.ukrcardio.org

Видавець

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

Зміст

Contents

Проблемні статті / Problems articles

- Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия **17** Comparative description of cardiovascular diseases prevention in Ukraine and Europe in EUROASPIRE IV: hospital line
V.M. Kovalenko, M.M. Dolzhenko, E.G. Nesukay, Ya.S. Dyachenko, A.O. Nudchenko

Украина приняла участие в исследовании EUROASPIRE IV в период 2012–2013 гг. Опрошено 643 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями (471 мужчина и 172 женщины) в возрасте (59,81±9,83) года. В Украине отмечено недостаточно результативное применение европейских рекомендаций по вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) в повседневной клинической практике. Так, проблема табакокурения в Украине выражена в большей степени, чем в европейских странах – участниках исследования: значительная доля (24 %) больных ИБС – постоянные курильщики, которые не собираются отказываться от курения после индексного события. Распространенность избыточной массы тела оказалась одинаково высокой (81 %), однако украинские пациенты были значительно менее мотивированы снизить ее. Физическая активность и в Украине, и в Европе была крайне низкой у более чем половины больных. Информированность украинских пациентов с ИБС о содержании в крови общего холестерина и глюкозы была выше, чем в Европе, однако величины показателей превышали таковые у европейцев, а целевых значений в большинстве случаев не достигнуто. Артериальная гипертензия в Украине оказалась лучше диагностированной, однако хуже контролируемой, чем в Европе. Медикаментозная терапия у украинских пациентов оказалась недостаточной для достижения целевых значений показателей, которые являются основными факторами сердечно-сосудистого риска. Это может свидетельствовать о менее эффективном подборе доз препаратов, недостаточном применении комбинированной терапии у больных ИБС в Украине.

*Оригінальні дослідження / Original articles**Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension*

- Уніфікований алгоритм антигіпертензивної терапії та контроль домашнього артеріального тиску у хворих з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці **25** The unified algorithm of antihypertensive therapy and home blood pressure control in patients with apparent treatment-resistant arterial hypertension in outpatient practice
K.M. Amosova, Yu.V. Rudenko
- Мета – визначити ефективність спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення цільового офісного й «нормального» (< 135/85 мм рт. ст.) домашнього артеріального тиску (АТ) і підвищення прихильності до лікування хворих з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АГ) порівняно з пацієнтами із зівставним рівнем АТ, котрим початково було призначено один або два антигіпертензивних засоби, в загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога. У відкритому проспективному дослідженні взяли участь 407 пацієнтів з неускладненою неконтрольованою есенціальною АГ, котрі отримували антигіпертензивну терапію впродовж принаймні одного місяця до залучення в дослідження. Під час 1-го візиту лікар визначав АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу. Хворим призначали фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну в дозі 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг за вибором лікаря (1-й крок). Упродовж 6 міс проводили 6 візитів. У разі недосягнення цільового офісного АТ на подальших візитах підвищували дозу фіксованої комбінації до максимально переносної (2-й крок) і послідовно призначали індапамід ретард у дозі 1,5 мг 1 раз на добу (3-й крок), спіронолактон у дозі 50 мг на добу (4-й крок), моксонідин у дозі 0,2–0,6 мг на добу або доксазозин у дозі 4–8 мг на добу (5-й крок). Прихильність до лікування оцінювали під час 1-го та 6-го візитів. Ефективність лікування оцінювали за часткою пацієнтів з рівнем офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. і домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст. та змінами прихильності хворих до лікування. Через 6 міс офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. досягли в 73,1 та 80 % пацієнтів відповідно 1-ї та 2-ї груп, що супроводжувалося нормалізацією домашнього АТ у 62,1 та 63,1 % випадків відповідно (усі P>0,05). Призначення 3 і більше препаратів потребували 45,4 та 29,2 % осіб, максимальної дози фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну – 55,6 та 38,1 % хворих відповідно (P<0,01). Частка пацієнтів з високим та помірним рівнем прихильності зросла з 44,9 та 48,4 % до 88 та 94,2 % відповідно (P<0,001).
- Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією **34** Gender differences of blood pressure control in patients with arterial hypertension
G.D. Radchenko, T.G. Slashcheva, Yu.M. Sirenko, L.O. Mushtenko

Мета – порівняти контроль артеріального тиску (АТ) в чоловіків і жінок у широкій українській популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та визначити чинники, які асоціюються з недосягненням цільового рівня АТ протягом 3 міс антигіпертензивного лікування залежно від статі хворих. У дослідження залучено 9821 пацієнта віком у середньому (58,90±0,24) року з АГ. 531 лікар на свій розсуд призначав хворим з АГ антигіпертензивні препарати у дозах, які він вважав за потрібне. Контроль ефективності лікування відбувався під час 4 візитів протягом 3 міс. Вимірювали офісний АТ, реєстрували ЕКГ, оцінювали прихильність до лікування за допомогою стандартної анкети, визначали серцево-судинний ризик та проводили опитування за розробленою авторами дослідження анкетною. У жінок АГ асоціювалася з більшою частотою виявлення, ніж у чоловіків, таких ускладнень, як серцева недостатність та інсульт, супутніх станів (цукровий діабет, ураження нирок) та чинників ризику (ожиріння, обтяжена спадковість, старший вік, високий систолічний АТ). Контроль АТ був кращим у чоловіків, незважаючи на кращу прихильність до лікування в жінок. Жінкам рекомендовано проводити модифікацію способу життя для зниження маси тіла та збільшення споживання свіжих овочів, чоловікам – збільшення фізичної активності та прихильності до лікування. Пацієнтів обох статей з вищим рівнем АТ, старшого віку та тих, що не працюють, необхідно виокремлювати в групу ретельнішого спостереження.

Предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу 47 Predictors of renal function deterioration in patients with essential hypertension

Л.А. Міщенко

L.A. Mishchenko

Мета – встановити предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) за даними 5-річного проспективного спостереження. У дослідження залучено 84 хворих на ГХ, у яких на початку та через 5 років оцінювали характеристики добового ритму артеріального тиску (АТ), показники вуглеводного та ліпідного метаболізму й активність системного запалення низької градації. Функціональний стан нирок визначали на основі розрахункового кліренсу креатиніну та екскреції альбуміну із сечею. Встановлено, що погіршення функціонального стану нирок асоціюється з гіршим, ніж у групі порівняння, контролем АТ, поглибленням інсулінорезистентності ($r=-0,37$; $P=0,02$), зростанням урикемії ($r=-0,36$; $P=0,01$) та вмісту в крові холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($r=-0,31$; $P=0,02$). Предикторами погіршення функції нирок є збільшення вихідних показників креатиніну крові, активності системного запалення, екскреції альбуміну із сечею та підвищення середньоденного пульсового АТ: відносний ризик зниження кліренсу креатиніну зростає в 2,9 разу за наявності мікроальбумінурії; в 2,3 разу, якщо вміст С-реактивного білка в крові перевищує 4,2 мг/л, та в 1,8 разу, якщо пульсовий середньоденний АТ перевищує 60 мм рт. ст. Таким чином, погіршення функції нирок у хворих на ГХ пов'язане не тільки з високим пульсовим АТ, а й з активацією запального процесу низької градації та наявністю мікроальбумінурії.

Показники добового моніторингу артеріального тиску, ліпідного спектра крові, вазодилаторна функція ендотелію та індекс маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі лікування карведилолом і атенололом 55 The parameters of the 24 hours blood pressure monitoring, blood lipid spectrum, endothelial vasodilator function and body mass index in patients with arterial hypertension under treatment with carvedilol and atenolol

Л.С. Вайда, Н.В. Лозинська, М.В. Габріель, О.І. Гай

L.S. Vayda, N.V. Lozinska, M.V. Habriel, O.I. Gay

Мета – вивчити та порівняти вплив карведилолу й атенололу на показники добового моніторингу артеріального тиску (АТ), вазодилаторну функцію ендотелію та окремі показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Представлено порівняльну характеристику основних показників ліпідного спектра крові, вазодилаторної функції ендотелію, добового моніторингу АТ у хворих на АГ з різним ступенем серцево-судинного ризику на тлі лікування упродовж 12 тиж атенололом і карведилолом. Обстежено 65 хворих на АГ, яких розподілили на дві групи: пацієнти 1-ї групи ($n=41$) приймали карведилол, хворі 2-ї групи ($n=24$) отримували атенолол. Вік пацієнтів – 35–70 років (медіана віку – 55 років). Вплив досліджуваних препаратів на показники добового моніторингу АТ виявився порівняним (достовірно зменшилися середньодобові значення систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) і пульсового АТ, частоти скорочень серця, показники індексу часу САТ і ДАТ, індексу площі для САТ і ДАТ. На відміну від атенололу, карведилол достовірно поліпшив ендотеліозалежну вазодилатацію плечової артерії у хворих на АГ ($P=0,006$). Під впливом терапії карведилолом достовірно знизилися індекс маси тіла ($P=0,001$), рівні загального холестерину ($P<0,001$) і тригліцеридів ($P=0,042$), у той час як атенолол достовірного впливу на ці показники не мав.

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Оцінка якості життя в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та систолічною дисфункцією лівого шлуночка після аортокоронарного шунтування залежно від об'єму життєздатного міокарда 61 Evaluation of quality of life in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction after coronary bypass surgery depending on the quantity of the viable myocardium

Б.М. Тодуров, О.В. Зеленчук, І.М. Кузьмич, Н.Б. Іванюк

B.M. Todurov, O.V. Zelenchuk, I.M. Kuzmich, N.B. Ivanyuk

Мета – оцінити клінічний стан та якість життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) після реваасуляризації залежно від об'єму життєздатного міокарда. Проліковано 179 хворих на ІХС з вираженою дисфункцією ЛШ (фракція викиду $\leq 35\%$). У 129 пацієнтів виконано ізольоване аортокоронарне шунтування (АКШ), 50 хворих отримували тільки медикаментозне лікування. Пацієнтів розділили на три групи: I ($n=105$) – хворі, яким виконано АКШ і в яких обсяг життєздатного міокарда становив 30% і більше; II ($n=24$) – хворі, яким виконано АКШ і в яких обсяг життєздатного міокарда був менше 30% за даними міокардіосцинтиграфії; III (контрольна, $n=50$) – хворі, які одержували тільки медикаментозне лікування. Госпітальна летальність у загальній когорті пацієнтів становила $3,1\%$: у I групі – $0,95\%$, в II групі – $12,5\%$. Середнє значення функціонального класу (ФК) за NYHA в осіб I групи достовірно зросло з $3,20 \pm 0,05$ до $1,90 \pm 0,06$ ($P < 0,05$) відразу ж після операції і залишалось стабільним протягом 3 років з деякою позитивною динамікою. Через 1 рік середнє значення ФК у I групі становило $1,50 \pm 0,07$, а через 3 роки – $1,7 \pm 0,1$. У II групі достовірних змін не відбулося. ФК за NYHA зріс у ранній післяопераційний період з $3,6 \pm 0,1$ до $3,4 \pm 0,1$ ($P > 0,05$). Через 1 рік середнє значення ФК становило $3,4 \pm 0,1$, а через 3 роки – $3,5 \pm 0,5$. Виживаність пацієнтів I, II і III груп упродовж 3 років становила відповідно $81,0$; $8,3$ і 22% ($P < 0,001$). У хворих на ІХС з об'ємом життєздатного міокарда більше 30% у віддалені терміни після реваасуляризації якість життя асоціювалася з кращими показниками ($P < 0,05$). У хворих без достатньої кількості життєздатного міокарда (менше 30%) після оперативного втручання якість життя була нижчою, навіть порівняно з групою пацієнтів, які лікувалися консервативно.

Структурно-функциональные изменения левого желудочка сердца и уровень альдостерона в крови у больных в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда

Л.Н. Бабий, Н.П. Строганова, С.Ю. Савицкий, У.Ю. Остапчук

Цель – изучить взаимосвязь между уровнем альдостерона в крови и структурно-функциональными изменениями левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). В исследование включены 66 больных (62 мужчины и 4 женщины) в возрасте 20–70 лет (в среднем $55,2 \pm 1,6$ года), перенесших ИМ с зубцом Q и проходивших восстановительное лечение и наблюдение в течение 2 лет. Всем больным измеряли уровень альдостерона в крови, проводили эхокардиографию с определением основных показателей. Сформированы следующие группы: 1-я ($n=19$) – больные с сохраненными систолической (фракция выброса (ФВ) больше 50%) и насосной (ударный объем больше 55 мл) функциями ЛЖ без артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе; 2-я ($n=31$) – больные с сохраненными систолической и насосной функциями ЛЖ и АГ в анамнезе; 3-я ($n=16$) – больные со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ меньше 45%) с АГ в анамнезе. В 1-й и 2-й группах выделены подгруппы в зависимости от уровня альдостерона. У всех пациентов 3-й группы через 2 года после перенесенного ИМ зарегистрирован высокий уровень альдостерона в крови, превышающий норму в 2,0–2,5 раза. По результатам проведенного через два года от начала заболевания корреляционного анализа отмечена высокая положительная корреляционная связь уровня альдостерона в крови с конечнодиастолическим объемом ($r=0,47$), конечносистолическим объемом ($r=0,57$), индексом массы миокарда ($r=0,42$) и высокая отрицательная связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,50$). Повышение уровня альдостерона в крови у больных в отдаленные сроки после перенесенного ИМ играет важную роль в нарушении систолической и диастолической функции ЛЖ, следствием которого являются возникновение сердечной недостаточности и угроза развития фатальных нарушений ритма сердца.

Клиническая и прогностическая роль уровня мозгового натрийуретического пептида у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка при длительном наблюдении

В.И. Целуйко, Т.А. Лозовая

Цель – оценить роль уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в развитии осложнений в постинфарктный период при наблюдении в течение 2,7 года у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) правого желудочка (ПЖ) на фоне ИМ с зубцом Q задней стенки левого желудочка (ЛЖ). Обследовано 155 больных с ИМ ПЖ на фоне ИМ задней стенки ЛЖ в возрасте в среднем $64,11 \pm 0,78$ года. Период наблюдения составил $2,7 \pm 0,4$ года. Конечными точками считали возникновение нестабильной стенокардии (НС), повторного ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и смерти. Конечных точек исследования достигли 62 (40%) пациента: НС – 50 (32,2%), повторного ИМ – 15 (9,6%), ОНМК – 9 (5,8%) больных, умерло 14 (9,0%). Концентрация МНУП у пациентов с осложненным течением постинфарктного периода достоверно превышала таковую у пациентов без осложнений (соответственно $679,99 \pm 53,66$) и $(407,27 \pm 41,08)$ фмоль/л, $P < 0,0003$). Показана зависимость уровня МНУП от частоты ИМ и сахарного диабета в анамнезе. Установлено, что уровень МНУП является независимым фактором риска возникновения пароксизмальной фибрилляции предсердий, высокостепенной атриовентрикулярной блокады, острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока в острый период ИМ ПЖ. Доказано, что уровень МНУП является предиктором возникновения повторных НС по результатам наблюдения в течение 2,7 года.

66 Left ventricular structure and function changes and blood aldosterone levels in remote terms after myocardial infarction

L.M. Babii, N.P. Stroganova, S.Yu. Savythkyi, U.Yu. Ostapchuk

74 Clinical and prognostic role of B-type natriuretic peptide in patients with right ventricular myocardial infarction on the background of the Q-wave myocardial infarction of the left ventricular posterior wall during long-term monitoring

V.Y. Tseluyko, T.A. Lozova

Серцева недостатність / Heart failure

Діагностичні та прогностичні можливості кардіотропних аутоантитіл у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця з різною скоротливою здатністю міокарда

В.Ю. Жарінова, В.О. Табакович-Вацеба, І.О. Сенько

Мета – вивчити діагностичні та прогностичні можливості кардіотропних аутоантитіл у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) з різною скоротливою здатністю міокарда. Обстежено 130 хворих віком 60–74 роки (у середньому (69,5±7,9) року) з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу (ФК), з них 70 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ІІА стадії II–III ФК за NYHA зі зниженою скоротливою здатністю міокарда (фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) < 45 %) та 60 хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ > 45 %). Контрольну групу становили 10 здорових осіб віком 60–75 років. Загальний період спостереження – 3 роки. В обстежених хворих відзначено відмінності щодо частоти виявлення підвищеного титру кардіотропних аутоантитіл, які характеризують стан різних міокардіальних структур: β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР), мембран кардіоміоцитів (Cos-02), цитоплазми кардіоміоцитів (Cos-05), кардіоміозину (L-myosin). У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ підвищений титр аутоантитіл спостерігали в 2–3 рази частіше, ніж у хворих зі збереженою ФВ ЛШ. Виявили зворотний кореляційний зв'язок рівня аутоантитіл до β_1 -АР ($r=0,81$; $P<0,05$), Cos-02 ($r=0,62$; $P<0,05$), Cos-05 ($r=0,58$; $P<0,05$) з ФВ ЛШ. Найбільше прогностичне значення для стратифікації пацієнтів у групу ХСН має титр аутоантитіл до β_1 -АР. При підвищеному рівні аутоантитіл цього типу ризик виявлення систолічної дисфункції збільшився в 6,42 рази. Підвищений титр інших аутоантитіл мав досить низьке діагностичне значення. У разі підвищеного титру аутоантитіл до β_1 -АР, Cos-05 та L-myosin відношення шансів розподілу пацієнтів у групи за наявністю систолічної дисфункції становило 12,0 (95 % довірчий інтервал 7,5–25,4). При поєднанні підвищення титру аутоантитіл до β_1 -АР, Cos-02 і L-myosin цей показник становив 6,1 (1,21–10,4), при одночасному підвищенні титру аутоантитіл до β_1 -АР і L-myosin – 5,27 (1,17–12,2). Наведені дані свідчать про діагностичну значущість підвищеного титру кардіотропних аутоантитіл до β_1 -АР для діагностики ХСН у хворих похилого віку з ІХС. Підвищений титр аутоантитіл до β_1 -АР, Cos-05 і L-myosin має прогностичне значення для розвитку ХСН.

81 Diagnostic and prognostic possibilities of cardiotropic autoantibodies in the elderly patients with ischemic heart disease and different myocardial contractile function

V.Yu. Zharinova, V.A. Tabakovich-Vatseba, I.O. Senko

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Магнітно-резонансна діагностика поражений головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

А.А. Бородай, С.В. Федьків, Э.С. Бородай, Т.Н. Шаповалов, А.В. Бачинский, О.С. Сычѳв

Цель – оценить морфологические характеристики поражения головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) или без нее по данным магнитно-резонансной визуализации (МРВ). В проспективном срезомом исследовании приняли участие 88 пациентов с ФП и без ФП, с синусовым ритмом. Всем больным проведена МРВ головного мозга. У обследованных часто обнаруживали повреждения белого вещества головного мозга. У пациентов с ФП количество немых инфарктов головного мозга ≥ 15 мм было достоверно больше, чем у больных с синусовым ритмом. При унивариантном анализе с группой инфарктов головного мозга ≥ 15 мм с кортикально-субкортикальной локализацией были наиболее тесно связаны: перивентрикулярный лейкоареоз ($P<0,0001$), гиперинтенсивность белого вещества головного мозга ($P=0,006$), функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA ($P=0,0001$), сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ($P=0,006$), ФП ($P=0,002$) и постинфарктный кардиосклероз ($P=0,03$). Основными поражениями головного мозга, которые обнаруживали при МРВ, была гиперинтенсивность белого вещества головного мозга, включая лейкоареоз. Инфаркты головного мозга чаще встречались у больных с ФП. Отличительной особенностью поражений при ФП были больший размер повреждения и кортикальная локализация. Перивентрикулярный лейкоареоз с высокой степенью достоверности связан как с симптомными инсультами, так и с немymi инфарктами головного мозга и является фактором риска развития симптомного инсульта.

87 MRI-defined brain lesions in patients with non-valvular atrial fibrillation

A.O. Borodai, S.V. Fedkiv, E.S. Borodai, T.M. Shapovalov, O.V. Bachinskii, O.S. Sycho

Популяційна кардіологія / Population cardiology

Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності менопаузи

О.І. Мітченко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник, А.Д. Деєв, В.Ю. Романов, Г.Я. Ілюшина

Мета – здійснити субаналіз чинників серцево-судинного та кардіометаболічного ризику в жіночій когорті великого популяційного дослідження, проведеного в м. Дніпропетровську у 2009–2013 рр., залежно від наявності менопаузи. Зареєстровано відносно нижчий порівняно із середньоєвропейським вік формування менопаузи в жіночій популяції міського населення України ((48,9±0,3) року), що супроводжується значною маніфестацією чинників серцево-судинного ризику. З настанням менопаузи реєструють достовірне збільшення частоти виявлення надлишкової маси тіла та ожиріння в середньому сумарно до 81,4 %. З настанням менопаузи поширеність артеріальної гіпертензії зростає вдвічі порівняно з жінками репродуктивного віку (з 30,2 до 68,1 %), а також достовірно

96 Features of cardiovascular risk factors in women depending on menopause

O.I. Mitchenko, M.N. Mamedov, T.V. Kolesnik, A.D. Deev, V.Yu. Romanov, G.Y. Ilyushina

зростає поширеність проатерогенних порушень ліпідного та вуглеводного обміну. Поширеність куріння знижується з настанням менопаузи з 18,6 до 7 %, проте цей чинник ризику зберігається і в старших вікових групах. Зростання поширеності чинників ризику може асоціюватися з більш ранньою маніфестацією серцевої патології на тлі гіпоестрогенемії в популяції.

Клінічна фармакологія / Clinical pharmacology

Лечение пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и микроальбуминурией с применением комбинации индапамида ретарда и амлодипина: ретроспективный анализ результатов исследования NESTOR **103** Treatment of hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria with combination indapamide SR/amlodipine: retrospective analysis of NESTOR

Обзор научных данных по материалам O. Hanon, C. Bouilly, L. Caillar, F. Labouree, S. Cochiello, E. Chaussade

Review of references: O. Hanon, C. Bouilly, L. Caillar, F. Labouree, S. Cochiello, E. Chaussade

В ретроспективный анализ исследования NESTOR (NatriliX SR Enalapril Study in Hypertensive Type 2 Diabetics With Microalbuminuria) включили пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и микроальбуминурией, которым для достижения контроля артериального давления (АД) к монотерапии (индапамид ретард в дозе 1,5 мг или эналаприл в дозе 10 мг) дополнительно назначали амлодипин в дозе 5 мг. В случае необходимости дозу амлодипина увеличивали до 10 мг. Через 52 нед лечения АД снизилось по сравнению с исходным уровнем и в группе пациентов, принимавших комбинацию индапамида ретард и амлодипина (n=135), и в группе пациентов, принимавших комбинацию эналаприла и амлодипина (n=156). В подгруппе пациентов, получавших амлодипин в дозе 10 мг, уровень АД снизился по сравнению с исходным на (26±13)/(13±9) мм рт. ст. в группе индапамида ретард и амлодипина (n=62) и на (20±13)/(12±8) мм рт. ст. в группе эналаприла и амлодипина (n=77). Лечение комбинацией индапамида ретард и амлодипина хорошо переносилось. У незначительного количества пациентов наблюдали отеки. Терапия диуретиком вызвала незначительные изменения уровня калия и мочевой кислоты в группе индапамида ретард и амлодипина. Изменения уровней глюкозы натощак, липидов, натриемии и клиренса креатинина в группах были сходными. Лечение комбинацией индапамида ретард и амлодипина приводило к более эффективному снижению систолического АД. Профиль безопасности соответствовал данным, существующим для компонентов комбинации, а переносимость была аналогичной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и амлодипина.

Огляди / Reviews

Профилактическая антиаритмическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

110 Preventive antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation

Ю.В. Зинченко, А.И. Фролов

Yu.V. Zinchenko, O.I. Frolov

Представлены данные последних клинических рекомендаций по проведению профилактического медикаментозного лечения фибрилляции предсердий. Суммированы и оценены все имеющиеся в настоящее время результаты исследований по этой проблеме. Обсуждаются вопросы выбора стратегии длительного лечения аритмии, схемы противорецидивной терапии. Рассматриваются современные классы антиаритмических препаратов, зарегистрированных в различных странах Европы и Америки. Показана их профилактическая антиаритмическая эффективность, а также оценен риск возникновения проаритмий и различных побочных эффектов при их применении.

Новини кардіології / News of cardiology

Глобальне здоров'я та серцево-судинні захворювання **123** Global health and cardiovascular disease

B. Nascimento, L. Brant, D. Moraes, A. Ribeiro

B. Nascimento, L. Brant, D. Moraes, A. Ribeiro

Сучасне визначення Глобального здоров'я розширило це поняття, не обмежуючи його такими складовими, як захворювання, якими знехтували, та низький рівень доходів у країнах зі слабким економічним розвитком. На сьогодні ініціативи в цьому напрямі зосереджені на поліпшення здоров'я, захист від глобальних загроз, зменшення розбіжностей та пошук взаємодії між різними системами, практичними підходами та стратегіями у сфері охорони здоров'я.

Інформація / Information

Засідання експертної ради проекту з попередження венозних тромбоемболічних ускладнень «Територія безпеки»

135 The meeting of the expert council project to prevent venous thromboembolic complications «Territory of Security»

Некролог / Obituary

Ірина Михайлівна Горбась (1955–2015)

137 Iryna Mykhaylivna Gorbas (1955–2015)

УДК 616.12(477)+616.12(4)

Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия

В.Н. Коваленко¹, М.Н. Долженко², Е.Г. Несукай¹, Я.С. Дьяченко², А.О. Нудченко²¹ ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев² Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, профилактика, реабилитационные программы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем и ведущей причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности во всем мире. В Украине в течение 1991–2013 гг. заболеваемость ССЗ возросла практически вдвое – с 2512 до 4972 случаев на 100 000 населения. Удельный вес ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре заболеваемости ССЗ в Украине составляет 27,5 %, артериальной гипертензии (АГ) – 41,2 %, причем за период 1991–2013 гг. распространенность этих заболеваний среди украинского населения возросла соответственно в 3,3 и 3,6 раза. Стандартизированный показатель смертности вследствие ССЗ в Украине в 2012 г. составил 167,3 случая на 100 000 населения, тогда как в Европейском регионе ВОЗ и Европейском Союзе – в среднем соответственно 96 и 48,3 случая. Также чрезвычайно актуальна в Украине проблема сахарного диабета (СД): в 2013 г. СД регистрировали у 1,4 млн украинцев. По распространенности этого заболевания Украина занимает 24-е место среди стран Европейского региона ВОЗ с показателем 2,8 % [4].

В последние годы определены общие причины развития ИБС, АГ, ожирения, СД и ряда других патологий, которые ВОЗ в 2002 г. признала главными факторами риска для здоровья человека. Они тесно связаны с образом жизни и

включают курение, избыточную массу тела и ожирение, нерациональное питание, чрезмерное употребление алкоголя, недостаточную физическую активность, а также повышенное артериальное давление (АД) [2, 8].

Цель исследования:

1) оценить распространенность и модификацию основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, избыточная масса тела, нерациональное питание, гиподинамия, гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия) у пациентов с ишемической болезнью сердца в Украине и сравнить данные показатели с европейскими;

2) сравнить частоту и эффективность назначения основных кардиопротекторных препаратов в Украине и Европе, а также проанализировать приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Украине и Европе к специальным реабилитационным программам;

3) определить, соответствует ли повседневная клиническая практика по вторичной профилактике ишемической болезни сердца в Украине европейским рекомендациям.

Материал и методы

Исследование EUROASPIRE IV было посвящено профилактике сердечно-сосудистых забо-

леваний и СД и проводилось Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации и Ассоциацией кардиологов в 24 странах, в том числе и в Украине, в период 2012–2013 гг. с участием произвольно отобранных пациентов обоих полов в возрасте 18–80 лет с сердечно-сосудистой патологией, госпитализированных впервые или повторно по поводу плановой или неотложной операции аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования, плановой или неотложной перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики, острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST или без нее, а также тропонин-негативных острых коронарных синдромов. В 78 центрах были ретроспективно отобраны по данным медицинской документации лечебных учреждений те пациенты, давность госпитализации которых составляла от 6 мес до 3 лет до начала исследования. С целью изучения факторов риска и их характеристик использовали следующие основные критерии: курение, избыточная масса тела, диета, физическая активность, определенные показатели крови, СД, АД, проведенная кардиопротекторная терапия и реабилитационные мероприятия.

Результаты и их обсуждение

В целом в исследование вошли 13 586 пациентов, при этом в Европе интервьюированы 7998 больных ИБС: 75,6 % мужчин и 24,4 % женщин. Средний возраст европейских пациентов на время проведения интервью составил (64,0±9,6) года. В Украине в исследование вошли 643 пациента с ССЗ: 471 (73,25 %) мужчина и 172 (26,75 %) женщины в возрасте в среднем (59,81±9,83) года ($P<0,0001$) [3, 7].

Сравнивая распространенность табакокурения среди интервьюированных пациентов Украины и Европы, следует отметить, что за месяц до индексного события продолжали постоянно курить около трети (28 %) украинских и около половины (49 %) европейских пациентов. После события на момент интервью количество курильщиков уменьшилось, однако в Украине продолжали курить 13 %, а в Европе – 16 % пациентов. Около половины (51 %) курящих европейских участников сообщили о намерении бросить курить в течение ближайших 6 мес, в то время как показатель в Украине был сравнительно ниже – менее трети (30 %) опрошенных. Не собирався бросать курить каждый четвертый

(24 %) курящий украинский пациент. Этот показатель соответствует тенденции в Европе, так как более четверти (28 %) европейских пациентов сообщили, что не предпринимали никаких действий по отказу от вредной привычки после индексного события [3, 7]. В Европе пациентам предоставляли не только устные и письменные рекомендации по прекращению курения, но и советы о посещении специализированных клиник и использовании фармакологической поддержки в виде никотинзаместительной терапии (НЗТ), варениклина или бупропиона (соответственно 23; 6 и 4,7 % лиц), что помогло 67 % опрошенным европейским пациентам снизить частоту курения после индексного события [7]. В частности, варениклин позволяет существенно повысить продолжительность воздержания от курения и достоверно снизить общий сердечно-сосудистый риск [5]. В Украине из вышеперечисленных зарегистрирован препарат НЗТ в форме жевательной резинки и трансдермального пластыря, а также варениклин. Бупропион в Украине не зарегистрирован [1].

Таким образом, в Европе до индексного события пациенты курили почти вдвое чаще, чем в Украине, но при этом намного больше курильщиков бросили или изъявили желание бросить эту пагубную привычку в ближайшем после события времени. Это говорит о большей выраженности проблемы частоты табакокурения у больных с ССЗ в Украине, чем в Европе, что наряду с другими социальными факторами может быть связано с отсутствием широкого применения фармакологической поддержки курильщиков.

На момент проведения интервью осведомленными о своей массе тела оказались около 93 % европейских пациентов и большинство (83 %) украинских пациентов ($P<0,0001$). Согласно данным опросников, в Украине почти половине пациентов (48 %) медработники никогда ранее не говорили о наличии у них лишней массы тела и около четверти (26 %) пациентов – что их питание нерационально, в то время как в Европе лишь одна пятая часть пациентов не получила от медработников информации об избыточной массе тела, а одна треть – о диете [3, 7]. Распространенность избыточной массы тела в Украине оказалась высокой и составила 81 %, что соответствует среднему показателю в Европе – 82 % [6]. Из всех опрошенных европейских пациентов около половины (49,8 %,

$P < 0,0001$) пытались сбросить вес за прошедший до интервью месяц и 70 % рассматривали необходимость снижения массы тела в течение следующих 6 мес. В Украине лишь каждый пятый пациент (22 %, $P < 0,0001$) пытался снизить массу тела за последний месяц, менее половины (42,5 %) пытались прекратить набирать вес, а примерно половина (46 %) пациентов удерживали свою массу тела на целевом уровне в течение полугода [3, 7].

Это может свидетельствовать о том, что при одинаковой исходной распространенности избыточной массы тела в Украине и Европе украинские пациенты с ССЗ оказались менее информированы о своей избыточной массе тела и нездоровой диете, а также менее мотивированы предпринимать определенные действия для снижения массы тела.

Для снижения риска возникновения ССЗ украинские пациенты следовали диетическим рекомендациям и корректировали свою диету существеннее, чем европейские пациенты, о чем свидетельствует большее количество лиц, которые снизили потребление соли (в Украине – 81 %, в Европе – 72 %), жиров

(в Украине – 92 %, в Европе – 79 %), сахара (в Украине – 77 %, в Европе – 66 %), алкоголя (в Украине – 75 %, в Европе – 54 %), уменьшили количество потребляемых калорий (в Украине – 80 %, в Европе – 63 %), изменили типы потребляемых жиров (в Украине – 89 %, в Европе – 71 %), увеличили потребление фруктов и овощей (в Украине – 89 %, в Европе – 78 %), увеличили потребление рыбы (в Украине – 81 %, в Европе – 67 %) (рис. 1) [3, 7].

Следовательно, в Украине пациенты оказались более привержены к оздоровлению своей диеты, чем в Европе, модифицируя основные показатели диеты значительно чаще европейских пациентов.

Согласно опроснику физической активности IPAQ, почти половина (44 %) украинских пациентов имели низкий уровень физической активности и лишь каждый пятый (21 %) – высокий. Для повышения этого уровня и снижения массы тела в Украине пациенты в большинстве случаев (72 %) увеличивали ежедневную физическую активность и выполняли специальные упражнения с тренером (51 %); фитнес-клуб посещали лишь 13 % лиц [3]. В Европе, где регулярные

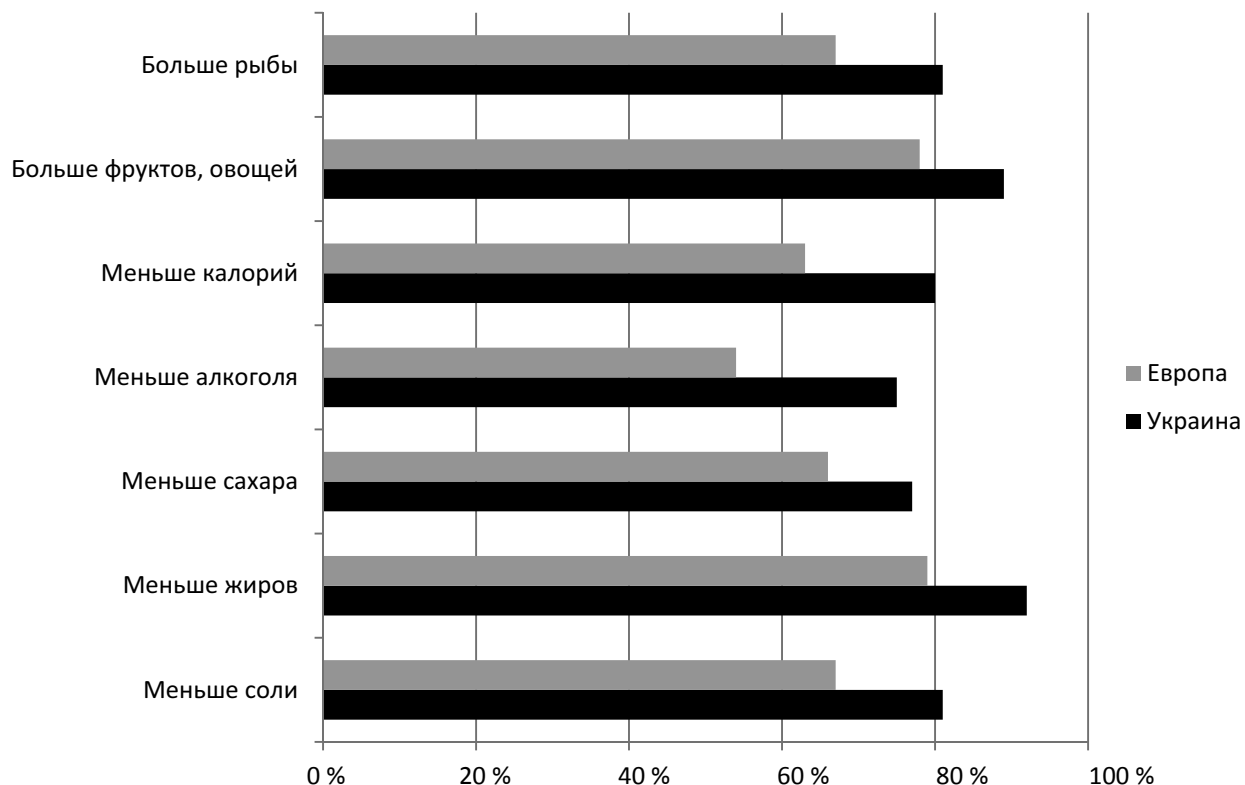


Рис. 1. Количество пациентов с ИБС в Украине и Европе, которые модифицировали показатели своего рациона.

физические нагрузки имели 41 % опрошенных, для повышения активности около половины (53 %) пациентов посещали фитнес-клубы или подобные центры, четверть (24 %, $P < 0,0001$) пациентов выполняли специальные упражнения с тренером, однако лишь каждый пятый (17 %) увеличил свою ежедневную физическую активность (рис. 2) [7].

Таким образом, и в Украине, и в Европе в состоянии гиподинамии пребывали более половины лиц. Методы увеличения физической активности украинских и европейских пациентов оказались различными: пациенты в Украине, в основном, увеличивали свою ежедневную активность, а в Европе посещали специализированные спортивные клубы и центры.

Исследование также показало, что украинские участники (60 %) оказались более информированы о своем уровне общего холестерина (ОХС), чем европейские (49 %, $P < 0,0001$; (рис. 3), однако у них средние уровни ОХС – 4,83 ммоль/л – и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 2,93 ммоль/л – превысили таковые показатели в Европе (соответственно 4,41 и 2,51 ммоль/л) [6]. Уровень ХС ЛПНП, превышающий целевое значение 1,8 ммоль/л, отмечен у большинства (80 % европейских и 88 % украинских) пациентов [3, 7].

На момент интервью украинские пациенты получали статины в качестве липидснижающих средств в 79 % (четырёх из пяти) случаев, однако сравнительно ниже европейских назначений

этой группы препаратов – 86 % (рис. 4). При этом целевой уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л был достигнут лишь у каждого шестого (15 %, $P < 0,0001$) украинского и каждого пятого (21 %) европейского участника исследования [3, 7].

Итак, даже при большей осведомленности украинских пациентов о своих показателях липидограммы, средние значения ОХС и ХС ЛПНП в Украине превышали европейские и чаще, чем в Европе, целевые уровни по этим показателям не были достигнуты. Это может быть связано как с более низким комплаенсом между медработниками и украинскими пациентами, так и с менее тщательным подбором доз статинов и фармакологическим контролем показателей липидограммы в Украине, учитывая, однако, что в Европе, как и в Украине, снижения этих показателей до целевых уровней удалось добиться лишь в менее чем четверти случаев.

При опросе участников исследования около четверти украинских (23 %) и европейских (27 %) пациентов сами заявили о наличии у них СД. Осведомлены о своем уровне глюкозы в крови были в среднем более половины (57 %) украинских и около половины (50 %) европейских пациентов (см. рис. 3). Распространенность СД (по данным опрошенных и при выявлении у них гликемии натощак ≥ 7 ммоль/л) в Украине и Европе оказалась на одинаковом уровне – СД был примерно у двух из пяти (38 %) лиц. Средний уровень гликемии натощак $< 6,1$ ммоль/л в Европе отмечен лишь у каждого седьмого (15 %) паци-



Рис. 2. Способы повышения физической активности в Украине и Европе.

ента, имеющего СД. В Украине этот показатель оказался еще ниже (7 %). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 6,5 % выявлен лишь у 35 % европейских и 32 % украинских (P<0,0001) пациентов с СД [3, 6, 7].

Это свидетельствует об одинаково высокой распространенности СД среди пациентов Украины и Европы. Контроль гликемии в этих странах оказался сравнительно низким и неэффективным, что отразилось на превышении

целевых значений показателей глюкозы в крови и HbA1c у больных ССЗ и СД.

Согласно опроснику о факторах риска большинство украинских (93 %) и европейских (87 %) пациентов были осведомлены о своем среднем уровне АД (см. рис. 3). Лишь небольшой части (8 %) опрошенных украинских пациентов врач никогда не говорил о наличии у них АГ, в то время как в Европе АГ не была диагностирована ранее у каждого четвертого (27 %) пациента. По сред-

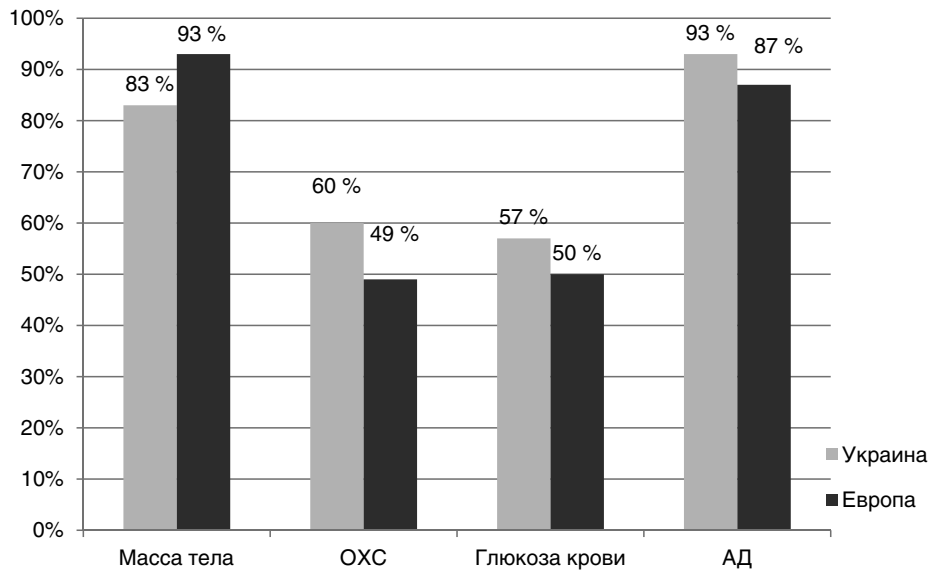


Рис. 3. Осведомленность пациентов Украины и Европы об имеющихся у них факторах сердечно-сосудистого риска.

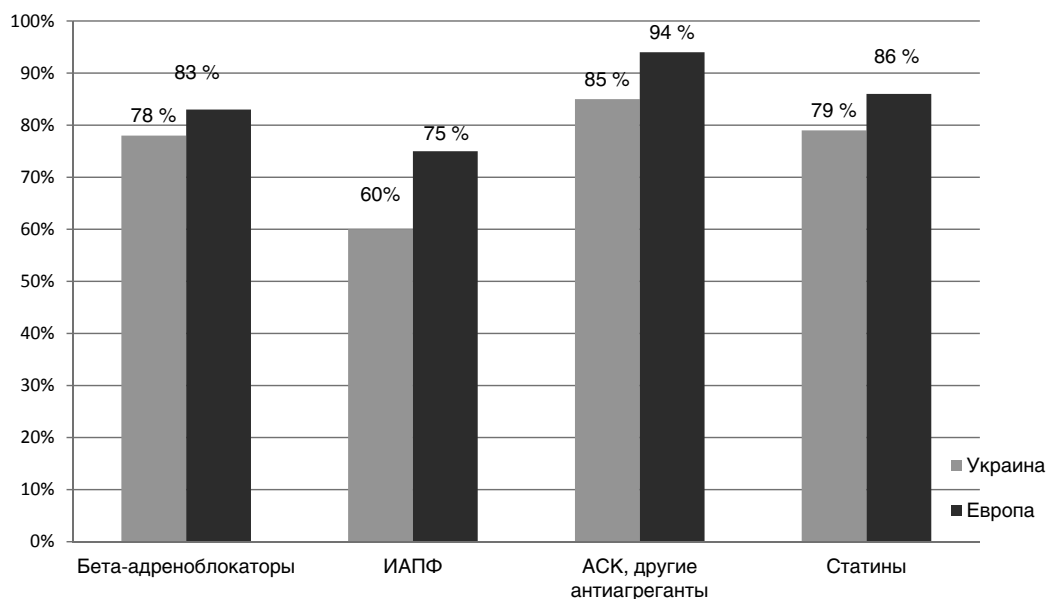


Рис. 4. Частота приема основных кардиопротекторных препаратов больными ССЗ в Украине и Европе. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АСК – ацетилсалициловая кислота.

ним показателям систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД Украина и Европа находились на примерно одинаковом уровне, о чем свидетельствуют такие данные: САД в Украине – 131,1 мм рт. ст., в Европе – 133,71 мм рт. ст.; ДАД в Украине – 81,1 мм рт. ст., в Европе – 76,86 мм рт. ст. Однако в Украине повышение АД более 130/80 мм рт. ст. наблюдали чаще ($P < 0,0001$), чем в Европе (соответственно у 73 и 67 %) [6]. Это свидетельствует о лучшей диагностике АГ и о более низком контроле АД в Украине по сравнению с Европой.

На момент интервью антигипертензивную терапию принимали примерно четыре из пяти пациентов (80 % в Украине и 78 % в Европе). Бета-адреноблокаторы украинские пациенты принимали реже (78 %), чем европейские (83 %). Схожую тенденцию наблюдали и для ИАПФ, так как лишь более половины (60 %) опрошенных в Украине (по сравнению с 75 % в Европе) принимали препараты этой группы. АСК в Украине принимали лишь 85 % опрошенных, другие антиагреганты – менее половины (43 %) украинских пациентов, в то время как в Европе практически все пациенты (94 %) получали антиагрегантную терапию (см. рис. 4) [3, 7]. Как результат, достижения целевого уровня АД $< 130/80$ мм рт. ст. удалось добиться лишь у четверти украинских (23 %, $P < 0,0001$) и у каждого третьего (29 %) европейского пациента [6].

Следовательно, комплаенс между украинскими пациентами и медработниками сравнительно ниже, чем в Европе, что вместе с неэффективным для достижения целевых значений подбором доз препаратов и недостаточным применением комбинированной терапии АГ могло отразиться на более низком терапевтическом контроле АД в Украине.

Общая тенденция участия больных в реабилитационных программах оказалась схожей в Украине и Европе: сеансы реабилитации посещали лишь около половины (51 %) европейских пациентов и менее половины (44 %) украинских. Однако приверженность к данным программам в Украине оказалась существенно ниже, чем в Европе, поскольку только каждый четвертый (28,5 %) посетил половину сессий реабилитации. В Европе половину занятий в среднем посетили 81 % больных (рис. 5) [3, 6, 7].

Это свидетельствует о недостатке информированности украинских пациентов с ССЗ о наличии специальных реабилитационных программ, важности их систематического посещения, а также о более низкой приверженности к посещению сеансов реабилитации в Украине, чем в Европе.

Таким образом, можно сделать вывод, что в Украине отмечается недостаточное применение европейских рекомендаций по вторичной профилактике ИБС в повседневной клинической

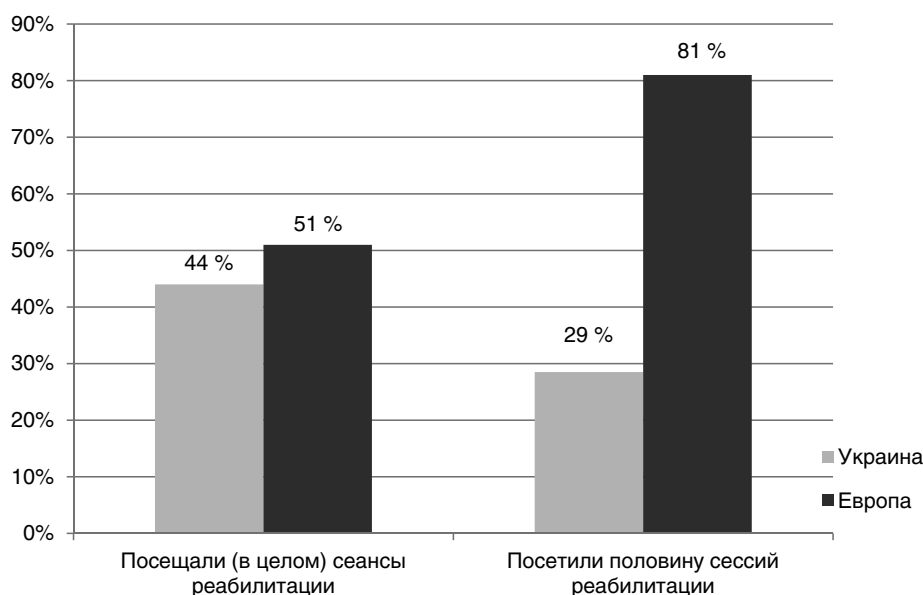


Рис. 5. Посещаемость сеансов реабилитации пациентами с ССЗ в Украине и Европе.

практике. Это еще раз подчеркивает необходимость уделять внимание систематическому информированию пациентов с ССЗ о наличии у них факторов риска, о важности их постоянного систематического терапевтического контроля для соответствия с целевыми рекомендованными значениями, а также о необходимости целенаправленной модификации способа жизни и реабилитации в качестве вторичных мер профилактики ИБС.

Выводы

1. Проблема табакокурения является актуальной во всех европейских странах, участвовавших в исследовании EUROASPIRE IV, а в Украине выражена в большей степени, так как значительная часть больных ишемической болезнью сердца – постоянные курильщики, которые не собираются отказываться от табакокурения после индексного события (24 %) и не имеют при этом возможности посещать специализированные клиники и целенаправленно использовать фармакологическую поддержку по отказу от курения.

2. Распространенность избыточной массы тела у пациентов с ишемической болезнью сердца в Украине, как и в Европе, оказалась одинаково высокой (81 %), однако украинские пациенты были значительно менее информированы медработниками о наличии у них лишней массы тела и менее мотивированы снижать ее. В то же время, пациенты в Украине модифицировали свою диету существеннее, чем в Европе.

3. Физическая активность и в Украине, и в Европе была крайне низкой у более половины пациентов с ишемической болезнью сердца. Боролись с гиподинамией больные неодинаково: пациенты в Украине, в основном, увеличивали свою ежедневную активность, а в Европе – посещали специализированные спортивные клубы и центры.

4. Информированность украинских пациентов с ишемической болезнью сердца о своих уровнях общего холестерина (60 %) и глюкозы крови (57 %) была выше, чем у европейских пациентов (49 и 50 % соответственно), однако недостаточна, поскольку показатели общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина у украинских пациентов превышали

европейские, а целевые значения в большинстве случаев не были достигнуты. Артериальная гипертензия в Украине оказалась лучше диагностированной, однако хуже контролируемой по сравнению с европейскими странами.

5. Украинские пациенты с ишемической болезнью сердца принимали кардиопротекторную терапию (бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ацетилсалициловая кислота, статины) лишь немногим реже, чем в Европе, однако терапия оказалась недостаточной для достижения целевых значений основных факторов сердечно-сосудистого риска. Это свидетельствует о более низком комплаенсе между пациентами и медработниками в Украине, чем в Европе, неэффективном подборе доз препаратов, а также о недостаточном применении комбинированной кардиопротекторной терапии у больных ишемической болезнью сердца в Украине.

6. В Украине более выраженной, чем в Европе, оказалась проблема отсутствия специальных эффективных программ физической реабилитации после индексного события. К существующим программам приверженность украинских пациентов с ишемической болезнью сердца оказалась крайне низкой, поскольку лишь 28,5 % лиц посетили половину сессий реабилитации.

Литература

1. Кваша О.О., Сиренко Ю.М. Відмова від тютюнокуріння у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями: Методичні рекомендації для лікарів // Артеріальна гіпертензія.– 2014.– № 3.
2. Коваленко В.М. Сучасні пріоритети і результати розвитку кардіології в Україні // Укр. кардіол. журн.– 2012.– Додаток 1.– С. 4–9.
3. Коваленко В.Н., Долженко М.Н., Несукай Е.Г., от имени группы исследователей. Европейское исследование профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета EUROASPIRE IV: результаты госпитального этапа в Украине // Укр. кардіол. журн.– 2014.– Додаток 4.– С. 4–15.
4. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2013 рік / За ред. О.С. Мусія.– К., 2014.– 438 с.
5. Jennings C., Kotseva K., DeBacquer D. et al., on behalf of EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: The EUROACTION PLUS Varenicline trial // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 1411–1420.
6. Kotseva K., on behalf of EUROASPIRE investigators. EUROASPIRE IV European Survey of Cardiovascular Disease Prevention and Diabetes. Medical Risk Factors. National Heart & Lung Institute, Imperial College London, UK. EAIU Symposium ESC.– London, 2013.

7. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries // Eur. J. Preventive Cardio-

logy. – 2015.

8. World Health Organization. The world health report 2002. – Reducing Risks, Promoting Healthy Life. – Geneva, 2002.

Поступила 24.06.2015 г.

Порівняльна характеристика профілактики серцево-судинних захворювань в Україні та Європі за даними дослідження EUROASPIRE IV: госпітальна лінія

В.М. Коваленко¹, М.М. Долженко², О.Г. Несукай¹, Я.С. Дьяченко², А.О. Нудченко²

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Україна взяла участь у дослідженні EUROASPIRE IV у період 2012–2013 рр. Опитано 643 пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (471 чоловік і 172 жінки) віком (59,81±9,83) року. За результатами дослідження, в Україні відзначено недостатньо результативне застосування європейських рекомендацій з вторинної профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС) у повсякденній клінічній практиці. Так, проблема тютюнопаління в Україні виражена більшою мірою, ніж у європейських країнах – учасниках дослідження: значна частка (24 %) хворих на ІХС – постійні курці, які не збираються відмовлятися від тютюнопаління після індексної події. Поширеність надлишкової маси тіла виявилася однаково високою (81 %), проте українські пацієнти були значно менш мотивовані знижувати її. Фізична активність і в Україні, і в Європі була вкрай низькою у більш ніж половини пацієнтів. Інформованість українських пацієнтів з ІХС про вміст у крові загального холестерину та глюкози була вищою, ніж у Європі, однак величини показників перевищували такі у європейців, а цільових значень у більшості випадків не досягнуто. Артеріальна гіпертензія в Україні виявилася краще діагностованою, проте гірше контрольованою, ніж у Європі. Медикаментозна терапія в українських пацієнтів виявилася недостатньою для досягнення цільових значень показників, які є основними чинниками серцево-судинного ризику, що може свідчити про менш ефективний підбір доз препаратів, недостатнє застосування комбінованої терапії у хворих на ІХС в Україні.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, фактори ризику, профілактика, реабілітаційні програми.

Comparative description of cardiovascular diseases prevention in Ukraine and Europe in EUROASPIRE IV: hospital line

V.M. Kovalenko¹, M.M. Dolzhenko², E.G. Nesukay¹, Ya.S. Dyachenko², A.O. Nudchenko²

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

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

Ukraine took part in EUROASPIRE IV during period of 2012–2013. There were interviewed 643 patients with cardiovascular diseases (471 men and 172 women), age 59.81±9.83 years. The results showed that the European recommendations on secondary prevention of coronary artery disease (CAD) in everyday clinical practice are insufficiently implemented in Ukraine. So, the problem of smoking in Ukraine is more significant than in the European countries-participants: considerable part of CAD patients are permanent smokers who refuse from smoking cessation after an index event (24 %). Prevalence of overweight appeared equally high (81 %), however the Ukrainian patients were considerably less motivated to reduce it. Physical activity both in Ukraine and in Europe was extremely low in more than a half of patients. The Ukrainian patients with CAD were more informed than in Europe about blood cholesterol and glucose, however their levels exceeded such for Europeans, and target values were not achieved in most of the patients. Hypertension in Ukraine appeared better diagnosed, however worse controlled, as compared to Europe. Medical therapy of the Ukrainian patients was insufficient for achievement of target values of main factors of cardiovascular risk. This may be related to less effective dosages of medications, insufficient usage of the combined therapy in CAD patients in Ukraine.

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, prevention, rehabilitation programs.

УДК 616.12-008.331.1-085+612.143

Уніфікований алгоритм антигіпертензивної терапії та контроль домашнього артеріального тиску у хворих з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці

К.М. Амосова, Ю.В. Руденко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *есенціальна артеріальна гіпертензія, резистентна артеріальна гіпертензія, периндоприл, амлодипін, прихильність до лікування*

Кількість пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), що від неї лікуються, у світі зростає, але при цьому збільшується і кількість осіб, в яких артеріальний тиск (АТ) попри лікування перевищує цільовий рівень [4]. За даними В.М. Egan та співавторів (2011), у США частка пацієнтів у системі загальної практики, яким призначення трьох та більше антигіпертензивних препаратів не забезпечує оптимального контролю АТ, зросла з 15,9 до 28 % за період з 1998 до 2008 рр. ($P < 0,001$) [7]. Ризик фатальних серцево-судинних подій та загальна смертність в осіб з неефективним антигіпертензивним лікуванням подібні до таких у хворих, яким терапію не призначали взагалі, що обумовлює нагальну потребу підвищення ефективності терапевтичного втручання [13].

Оскільки вся інформація, потрібна для встановлення істинної резистентності АГ до лікування, здебільшого не доступна, для визначення групи пацієнтів з неконтрольованим АТ, попри призначення трьох і більше медикаментозних засобів, запропоновано термін «АГ, ймовірно резистентна до лікування», який об'єднує хворих зі справжньою резистентною та псевдорезистентною АГ [7]. Причинами субоптимальних результатів лікування в останніх можуть бути погана прихильність до терапії, недостатня інтенсивність терапевтичного втручання (мала кількість медикаментозних засобів або їхнє некоректне дозування), недотримання методики

визначення АТ або застосування неналежних пристроїв для його вимірювання, а також вплив так званого ефекту «білого халату» [3, 12].

Терапевтична інерція медичних фахівців та відсутність належного комплаєнсу пацієнтів демонструють складність впровадження основних положень сучасних рекомендацій у реальну клінічну практику. Ефективним інструментом для їхнього подолання може стати уніфікування антигіпертензивного лікування шляхом створення покрокових алгоритмів призначення медикаментозних засобів [9].

Мета роботи – визначити ефективність спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення цільового офісного й «нормального» ($< 135/85$ мм рт. ст.) домашнього артеріального тиску і підвищення прихильності до лікування хворих з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою артеріальною гіпертензією порівняно з пацієнтами із зіставним рівнем артеріального тиску, котрим початково було призначено один або два антигіпертензивних засоби, в загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

Матеріал і методи

У відкрите проспективне дослідження впродовж березня – травня 2012 р. 54 амбулаторних кардіологи лікувальних установ м. Києва залучи-

ли 501 пацієнта віком 35–75 років (у середньому $(58,0 \pm 0,4)$ року) з неускладненою есенціальною АГ, в яких АТ перевищував 160/100 мм рт. ст., якщо вони раніше не лікувалися, або 140/90 мм рт. ст. у випадку, коли хворі приймали антигіпертензивну терапію. Іншими критеріями залучення до дослідження були засвідчена лікарем здатність самостійно вимірювати АТ осцилометричним приладом та письмова поінформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями вилучення з дослідження вважали АТ, що перевищував 200/120 мм рт. ст., інфаркт міокарда та/або інсульт у анамнезі, стабільну стенокардію III–IV функціонального класу (ФК), серцеву недостатність III–IV ФК за NYHA, цукровий діабет (ЦД) у стадії декомпенсації (фастингова глікемія вище 11 ммоль/л) або такий, що потребує застосування інсулінотерапії, вторинну АГ, хронічне захворювання нирок за умови величини швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл / (хв \cdot $1,73$ м²) за MDRD, порушення серцевого ритму (фібриляцію передсердь, шлуночкові аритмії тощо), порушення провідності (атріоventрикулярну та синоатріальну блокади) із частотою скорочень серця (ЧСС) 55 за 1 хв, захворювання клапанів серця, хронічне обструктивне захворювання легень у стадії загострення, захворювання щитоподібної залози, що супроводжувалися гіпо- або гіпертиреозом, клінічно значуще порушення функції печінки (підвищення АЛТ, АСТ більш ніж утричі), вагітність або лактацію, індивідуальну непереносність препаратів.

Протокол дослідження затверджено Центральною комісією з питань етики Міністерства охорони здоров'я України.

Під час першого візиту пацієнтам проводили загальноклінічне та лабораторне обстеження з визначенням ШКФ за MDRD, рівня загального холестерину, рівня глюкози крові натщесерце, зросту, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії та окружності плеча, а також вимірювали ЧСС та АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою. Лікар також надавав хворому усні та друковані інструкції щодо модифікації способу життя і самостійного вимірювання АТ, відповідно до сучасних рекомендацій [15, 16], та перевіряв засвоєння навичок.

АТ у домашніх умовах хворі визначали двічі на добу перед сніданком та перед сном упродовж 7 послідовних днів перед візитом до лікаря, із фіксацією результатів вимірювань у щоденни-

ку, за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифікованого для самостійного використання [6].

На кожному з наступних візитів (через 7, 30, 60, 90 і 180 діб) лікарі двічі вимірювали офісний АТ та ЧСС у спокої, визначали середній домашній АТ за даними щоденників, оцінювали скарги хворого, переносність призначених препаратів та регулярність їхнього прийому. У разі недосягнення цільового офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) на подальших візитах підвищували дозу периндоприлу й амлодипіну (бі-престаріум, «Серв'є», Франція) до максимально переносної (2-й крок) і послідовно призначали індапамід ретард (арифон ретард, «Серв'є», Франція) 1,5 мг 1 раз на добу (3-й крок), спіронолактон у дозі 50 мг на добу (4-й крок), моксонідин у дозі 0,2–0,6 мг на добу або доксазозин у дозі 4–8 мг на добу (5-й крок).

Під час 1-го та 6-го візитів шляхом бальної оцінки відповідей на 6 запитань щодо прийому медикаментів (анкета X. Girerd та співавт., 2001) оцінювали прихильність хворих до антигіпертензивного лікування [11]. Прихильність вважали низькою за наявності 3 та більше позитивних відповідей на запитання анкети (≥ 3 бали), помірною – 1–2 позитивних відповідей (1–2 бали), високою, якщо всі відповіді були негативні (0 балів).

Первинними кінцевими точками дослідження вважали частку хворих, котрі досягли цільового рівня офісного АТ через 6 міс спостереження, та частку хворих з «нормальним» домашнім АТ (середня величина $< 135/85$ мм рт. ст.) [15], вторинною кінцевою точкою – зміни прихильності до лікування.

Для проведення статистичної обробки створено базу даних у Microsoft Excel. За допомогою пакета аналізів Microsoft Excel визначали середні величини показників. Для порівняння величин показників на етапах лікування застосовували парний двовимірний t-тест і непарний двовимірний t-тест.

Результати та їх обговорення

Із 501 хворого з неускладненою неконтрольованою АГ 94 (18,8 %) не лікувалися раніше. Серед 407 (81,2 %) пацієнтів, котрі отримували антигіпертензивну терапію впродовж принаймні одного місяця до залучення в дослідження, 122 (30 %) було призначено три і більше препа-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою неконтрольованою АГ залежно від вихідної кількості призначених антигіпертензивних засобів

Показник	1-ша група (n=122)	2-га група (n=285)
Середній вік, роки, M±SD	60,4±8,9	58,8±8,8
Вік ≥ 60 років, n (%)	68 (55,7 %)	151 (53 %)
Чоловіки, n (%)	49 (40,2 %)	123 (43,2 %)
Жінки, n (%)	73 (59,8 %)	162 (56,8 %)
Середня ОТ, см, M±SD	98,7±13,1	97,1±12,7
ОТ у жінок > 80 см, n (%)	66 (90,4 %)	139 (85,8 %)
ОТ у чоловіків > 94 см, n (%)	34 (69,4 %)*	96 (78 %)
ІМТ, кг/м ² , M±SD	31,4±4,9*	30,3±4,6
ІМТ ≥ 30,0 кг/м ² , n (%)	66 (54,1 %)	125 (43,9 %)
Стабільна стенокардія I–II ФК, n (%)	51 (41,8 %)*	90 (31,6 %)
ЦД 2-го типу, n (%)	33 (27,1 %)**	40 (14 %)
Гіпертрофія лівого шлуночка, n (%)	103 (84,4 %)	227 (79,6 %)
АГ 3-го ступеня, n (%)	35 (28,7 %)	61 (21,4 %)
Загальний холестерин, ммоль/л, M±SD	6,1±1,3	5,9±1,2
Загальний холестерин > 4,5 ммоль/л, n (%)	108 (88,5 %)	240 (84,2 %)
Глюкоза натще, ммоль/л, M±SD	5,6±1,3*	5,2±1,0
Креатинін плазми, мкмоль/л, M±SD	90,7±15,1*	86,7±13,4
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²), M±SD	94,0±29,9	94,4±24,3
Куріння, n (%)	27 (22,1 %)	46 (16,1 %)
Обтяжений сімейний анамнез, n (%)	50 (41 %)*	79 (27,7 %)

Примітка. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

ратів. Вони становили 1-шу групу хворих з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою АГ. У 2-гу групу увійшли 285 (70 %) пацієнтів, початкова терапія яких передбачала один або два медикаментозних засоби.

На 2-му візиті кількість пацієнтів 1-ї групи становила 116 (95,1 %), на 3-му – 112 (91,8 %), на 4-му – 111 (91 %), на 5-му – 110 (90,2 %), на 6-му – 108 (88,5 %) осіб, а хворих 2-ї групи – відповідно 281 (98,6 %), 270 (94,7 %), 262 (91,9 %), 266 (93,3 %) та 260 (91,2 %) осіб (усі $P > 0,05$).

Пацієнти обох груп були зіставними за віком, співвідношенням статей, частотою виявлення гіпертрофії лівого шлуночка, рівнем загального холестерину плазми крові та кількістю курців (усі $P > 0,05$, табл. 1). У групі осіб з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з хворими, що приймали 1–2 антигіпертензивних засоби, була більшою частка осіб, що страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС) та мали обтяжений щодо серцево-судинних захворювань сімейний анамнез (усі $P < 0,05$; див. табл. 1). У хворих 1-ї групи, на відміну від хворих 2-ї, частіше виявляли ЦД 2-го типу ($P < 0,01$), що обумовило в них вищий середній рівень глюкози крові ($P < 0,05$, див. табл. 1). Частка хворих з ожирінням була

зіставною в обох групах ($P > 0,05$), однак пацієнти з ймовірно резистентною до лікування АГ відрізнялися більшою середньою величиною ІМТ ($P < 0,05$). Не виявлено достовірної різниці між пацієнтами обох груп щодо показника ШКФ, у той час, як середній рівень креатиніну був вищим у 1-й групі ($P < 0,05$, див. табл. 1).

До залучення у дослідження 104 (85,2 %) пацієнтам з ймовірно резистентною до лікування АГ було призначено три, а 18 (14,8 %) – чотири антигіпертензивних засоби. У 28 (23 %) з них дотримано оптимального режиму лікування (≥ 3 препаратів, з них один діуретик, у дозах ≥ 50 % від максимально рекомендованої для кожного препарату). У 2-й групі монотерапію призначено 100 (35,1 %) хворим, два препарати – 185 (74,9 %).

Вихідний рівень середнього офісного та домашнього систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ, а також їхні величини впродовж 6 міс спостереження в пацієнтів обох груп були зіставними (усі $P < 0,05$; табл. 2, 3). У хворих обох груп середні офісні рівні САТ і ДАТ (усі $P < 0,0001$) порівняно із їхнім початковим рівнем достовірно знизилися вже через тиждень ($P < 0,001$), а ЧСС – через місяць алгоритмізованого антигі-

Таблиця 2

Динаміка середніх величин офісного САТ, ДАТ та ЧСС за 6 міс спостереження ($M \pm SD$)

Візит	1-ша група			2-га група				
	п	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС за 1 хв	п	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС за 1 хв
1 (початок дослідження)	122	166,1±14,6	97,7±10,6	74,9±10,0	285	165,9±15,0	95,0±9,9	75,2±9,9
2 (7 діб)	116	152,4±18,0***	89,5±10,4***	73,9±7,9	281	151,4±16,1***	89,1±9,9***	74,3±8,6
3 (30 діб)	112	143,2±14,6**	84,4±9,0**	71,6±7,3*°	270	142,6±14,4***	84,0±8,6***	72,1±7,6*°
4 (60 діб)	111	138,6±11,3*	82,2±8,8	70,9±6,1°	262	136,6±12,0***	82,3±8,6*	72,1±7,1°
5 (90 діб)	110	134,2±12,1*	79,6±8,9*	70,7±5,6°	266	133,2±10,3**	80,1±7,5**	71,0±6,9°
6 (180 діб)	108	132,8±9,4°°	79,3±7,3°°	69,8±5,4°	260	131,2±9,7*°°	79,8±7,0°	70,5±6,9°°

Примітка. Різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи на попередньому візиті статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи під час 1-го візиту статистично значуща: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,01$; °°° $P < 0,0001$.

Таблиця 3

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ за 6 міс спостереження ($M \pm SD$)

Візит	1-ша група (n=122)			2-га група (n=285)		
	п	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	п	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
2 (7 діб)	116	150,1±16,7	88,0±10,3	281	149,3±15,7	86,9±10,4
3 (30 діб)	112	139,9±14,0**	83,0±8,9**	270	139,6±14,0***	82,7±9,4***
4 (60 діб)	111	136,0±11,7*	81,1±8,3	262	134,9±11,1**	81,0±9,0*
5 (90 діб)	110	131,7±10,2**	79,2±7,9*	266	131,5±9,9*	78,3±7,6
6 (180 діб)	108	130,7±8,2°	77,7±7,7°	260	129,6±8,8*°	78,2±7,2°

Примітка. Різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи на попередньому візиті статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи на 2-му візиті статистично значуща: ° $P < 0,001$.

пертензивного лікування ($P < 0,05$; див. табл. 2). Середні офісні САТ і ДАТ знижувалися на кожному візиті щодо їхньої попередньої величини протягом перших 3 міс лікування і наприкінці дослідження становили (132,8±9,4) та (131,2±9,7) мм рт. ст. і (79,3±7,3) та (79,8±7,0) мм рт. ст. відповідно у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп ($P > 0,05$).

Зміни домашнього АТ упродовж періоду дослідження були подібними до таких офісного (усі $P < 0,001$; див. табл. 3).

Хворі обох груп не відрізнялися за вихідною величиною ЧСС у спокої. За час спостереження вона достовірно зменшилася в пацієнтів з ймовірно резистентною АГ ($P < 0,01$) та у хворих, в яких початкова антигіпертензивна терапія передбачала два препарати і більше ($P < 0,0001$; див. табл. 2).

Частка хворих як із цільовим рівнем офісного, так і з «нормальним» домашнього АТ виявилася зіставною в обох групах на всіх етапах дослідження і через 6 міс лікування сягала відповідно 73,1 та 80 % і 62,1 та 63,6 % (усі $P > 0,05$; табл. 4, 5).

Одночасного контролю офісного АТ та домашнього АТ наприкінці терміну лікування вдалося досягти в 56,5 % хворих 1-ї та 58,5 %

пацієнтів 2-ї групи ($P > 0,05$). Частка хворих, в яких офісний тиск перевищував 140/90 мм рт. ст., а домашній – 135/85 мм рт. ст., становила 21,3 і 15,3 % відповідно ($P > 0,05$, табл. 6). Масковану гіпертензію та гіпертензію «білого халату» виявили в зіставній кількості пацієнтів обох груп (усі $P > 0,05$; див. табл. 6).

У групі пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ частка осіб, яким задля досягнення оптимального контролю АТ лікарі призначали тільки фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну, становила 54,6 % та виявилася достовірно меншою, ніж така в пацієнтів 2-ї групи (70,9 %; $P < 0,01$). Застосування трьох та більше препаратів, навпаки, частіше – у 45,4 % випадків – потребували пацієнти 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї (29,1 %; $P < 0,01$; табл. 7).

На завершальному етапі дослідження фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну в максимальній дозі (10/10 мг) було призначено 55,6 % пацієнтам з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з 38,1 % хворих 2-ї групи ($P < 0,01$; див. табл. 7). Слід зауважити, що в обох групах її застосовували з більшою частотою, ніж мінімальну (5/5 мг).

Таблиця 4

Частка хворих із цільовим рівнем офісного АТ залежно від вихідної кількості призначених препаратів у динаміці спостереження

Візит	1-ша група	2-га група
2 (7 діб)	23 (19,8 %) (n=116)	52 (18,5 %) (n=281)
3 (30 діб)	42 (37,5 %)* (n=112)	115 (42,6 %)** (n=270)
4 (60 діб)	55 (49,5 %) ^o (n=111)	148 (56,3 %) ^{ooo} (n=262)
5 (90 діб)	74 (67,3 %) ^{oo} (n=110)	186 (69,9 %) ^{oooo} (n=266)
6 (180 діб)	79 (73,1 %) ^{oo} (n=108)	208 (80 %) ^{oooo} (n=260)

Примітка. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи з цільовим рівнем офісного АТ на попередньому візиті статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи з цільовим рівнем офісного АТ на 2-му візиті статистично значуща: ^o P<0,01; ^{oo} P<0,001; ^{ooo} P<0,0001.

Таблиця 6

Розподіл хворих за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного й «нормального» домашнього АТ через 6 міс залежно від вихідної кількості призначених препаратів

Офісний АТ, мм рт. ст.	Домашній АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n=108)	2-га група (n=260)
< 140/90	< 135/85	61 (56,5 %)	152 (58,5 %)
< 140/90	≥ 135/85	18 (16,7 %)	56 (21,5 %)
≥ 140/90	< 135/85	6 (5,5 %)	12 (4,6 %)
≥ 140/90	≥ 135/85	23 (21,3 %)	40 (15,3 %)

Таблиця 7

Кількість призначених медикаментозних засобів та доза фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на завершальному етапі дослідження, залежно від вихідного режиму антигіпертензивної терапії, n (%)

Показник	1-ша група (n=108)	2-га група (n=260)
2 препарати	59 (54,6 %)**	184 (70,8 %)
≥ 3 препаратів	49 (45,4 %)**	76 (29,2 %)
Доза ФК		
5/5 мг	11 (10,2 %)**	60 (23,1 %)
5/10 мг	5 (4,6 %)	18 (6,9 %)
10/5 мг	32 (29,6 %)	83 (32,2 %)
10/10 мг	60 (55,6 %) ^{ooo}	99 (38,1 %) ^o

Примітка. ФК – фіксована комбінація периндоприлу та амлодипіну. Різниця щодо кількості або дози препаратів, призначених хворим 2-ї групи, статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,01. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи, яким була призначена доза фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну 5/5 мг, статистично значуща: ^o P<0,01; ^{oo} P<0,001.

До залучення в дослідження хворі обох груп не відрізнялися за рівнем прихильності до медикаментозного лікування АГ, який виявився низьким у більш ніж половини пацієнтів (див. табл. 8). Через 6 міс застосування покрокової алгоритмізованої антигіпертензивної терапії та програми підвищення прихильності до лікування частка осіб з високим та помірним рівнем комплаєнсу

Таблиця 5

Частка хворих з домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. залежно від вихідної кількості призначених препаратів у динаміці спостереження

Візит	1-ша група	2-га група
2 (7 діб)	14 (12,1 %) (n=116)	35 (12,5 %) (n=281)
3 (30 діб)	26 (23,2 %)* (n=112)	92 (34,1 %)** (n=270)
4 (60 діб)	44 (39,6 %) ^{oo} (n=111)	107 (40,7 %) ^{ooo} (n=262)
5 (90 діб)	58 (52,7 %) ^{oo} (n=110)	144 (54,1 %) ^{oooo} (n=266)
6 (180 діб)	67 (62,1 %) ^{oo} (n=108)	164 (63,1 %) ^{oooo} (n=260)

Примітка. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи з рівнем домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст. на попередньому візиті статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи з рівнем домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст. на 2-му візиті статистично значуща: ^o P<0,01; ^{oo} P<0,001; ^{ooo} P<0,0001.

достовірно збільшилася в обох групах. Однак кількість хворих з його низьким рівнем в 2-й групі виявилася меншою (P<0,05; табл. 8).

У дослідженні здійснено спробу застосування спрощеного покрокового алгоритму лікування АГ на основі низькодозової фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, придатного для застосування в амбулаторній практиці лікаря-кардіолога, разом із коректним контролем домашнього АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу та освітньою програмою для пацієнта задля досягнення оптимального контролю АТ у максимальній кількості хворих із неконтрольованою попри призначення антигіпертензивної терапії АГ.

Аналіз антигіпертензивної терапії пацієнтів з неконтрольованою АГ, що ми залучили до дослідження, продемонстрував визначальну роль терапевтичної інерції у субоптимальних результатах лікування. Попри досить високий рівень АТ, який перевищував 180/110 мм рт. ст. у 96 (23,6 %) із 407 пацієнтів, три та більше медикаментозних засоби призначили лише 122 (30 %) із них. Оптимальною антигіпертензивну терапію можна було б вважати тільки в 23 % осіб з імовірно резистентною до лікування АГ або в 6,9 % з усіх 407 пацієнтів. Поширеність ймовірно резистент-

Таблиця 8

Динаміка прихильності хворих до лікування залежно від вихідної кількості призначених препаратів

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	Початок дослідження (n=122)	Кінець дослідження (n=108)	Початок дослідження (n=285)	Кінець дослідження (n=260)
Висока (0 балів)	26 (21,3 %)	42 (38,9 %)*	56 (19,6 %)	130 (50 %)**
Помірна (1–2 бали)	30 (24,6 %)	53 (49,1 %)**	82(28,8 %)	115 (44,2 %)**
Низька (≥ 3 бали)	66 (54,1 %)	13 (12,2 %)**	147 (55 %)	15 (5,8 %)**

Примітка. Різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо такого ж рівня прихильності у хворих 1-ї групи на завершальному етапі дослідження статистично значуща: ° $P < 0,05$.

ної до лікування АГ серед учасників нашого дослідження збігається з даними інших досліджень, які в невеликій кількості проводили у США. За останніми даними В.М. Еган та співавторів (2013), вона становить від 28 до 30 % серед усіх пацієнтів з неконтрольованою АГ у США [8]. Серед усіх 16 927 залучених до дослідження REGARDS хворих її виявили у 16 % випадків та в 66 % пацієнтів, яким було призначено три і більше антигіпертензивних засоби [14].

Застосування спрощеного покрокового алгоритму терапії на базі фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну дозволило встановити контроль офісного АТ у 73 % та домашнього у 62 % пацієнтів з АГ, ймовірно резистентною до лікування. Частка хворих із цільовим рівнем офісного тиску та домашнім АТ $< 135/90$ мм рт. ст. у хворих цієї групи через 6 міс не відрізнялася від такої в пацієнтів із зіставним рівнем АТ, вихідне лікування яких передбачало один або два антигіпертензивних засоби. Слід, однак, зауважити, що пацієнти з ймовірно резистентною до лікування АГ, в яких вихідна антигіпертензивна терапія передбачала більшу кількість медикаментозних засобів, задля досягнення цільового рівня АТ упродовж 6 міс дослідження в 45 % випадків потребували застосування ≥ 3 препаратів, тобто частіше, ніж хворі 2-ї групи (див. табл. 7). До того ж, у більш ніж 55 % пацієнтів 1-ї групи порівняно з 38 % у 2-й ($P < 0,01$) довелося застосовувати максимальну дозу фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну.

Можна припустити, що однією з імовірних причин неефективності попередньої антигіпертензивної терапії попри призначення трьох і більше препаратів стала більша поширеність коморбідної патології, зокрема супутніх ІХС та ЦД 2-го типу, та чинників серцевого ризику в цих хворих (див. табл. 1). Наші дані узгоджуються з такими В.М. Еган та співавторів, які повідомляють про вищий ризик розвитку серцево-судин-

них захворювань, більшу частоту випадків хронічної хвороби нирок та ожиріння у хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з пацієнтами, котрих лікували 1–2 антигіпертензивними засобами [7].

Вихідна прихильність до лікування хворих з неконтрольованою АГ, залучених у дослідження, не залежала від кількості призначених антигіпертензивних засобів, як повідомляють деякі джерела літератури [5], та виявилася низькою в більш ніж 50 % осіб обох груп. Вирішальна роль у її значному зростанні на завершальному етапі, на нашу думку, належала програмі самостійного вимірювання АТ, яка є ефективним методом мотивування пацієнта до дотримання рекомендацій лікаря [1]. Ще одним чинником, котрий разом із контролем домашнього АТ дозволив досягти за 6 міс лікування високого та помірного рівня комплаєнсу в близько 90 % пацієнтів (див. табл. 8), було використання фіксованої низькодозової комбінації периндоприлу та амлодипіну [2]. Дані літератури щодо комплаєнсу у хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ обмежені. М.Р. Ірвін та співавтори встановили його низький рівень менш ніж у 10 % цієї категорії пацієнтів як з контрольованою, так і з неконтрольованою АГ, котрі отримували систематичне лікування в межах дослідження REGARDS [14]. Такі результати збігаються з нашими даними щодо комплаєнсу хворих через 6 міс лікування (див. табл. 8). Однак аналіз вихідної прихильності до лікування хворих із ймовірно резистентною до лікування АГ у нашому дослідженні свідчить, що в реальній клінічній практиці вона низька у значно більшій їх кількості і може бути вагомою причиною неефективного контролю АТ.

Застосування домашнього вимірювання АТ разом з офісним у нашому дослідженні дозволило встановити, що на його завершальному етапі близько 5 % хворих обох груп ймовірно належали до категорії «АГ, псевдорезистентна унаслідок

ефекту білого халату», яку S.S. Franklin та співавтори (2012) запропонували для визначення групи хворих з офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. та ранковим домашнім АТ $< 135/85$ мм рт. ст. за результатами метааналізу даних амбулаторного моніторингу АТ у 1593 хворих [10]. Ще однією знахідкою за результатами одночасного аналізу офісного та домашнього АТ була досить висока поширеність маскованої АГ в обох групах пацієнтів через 6 міс алгоритмізованого лікування (відповідно 16,7 та 21,5 %; $P > 0,05$).

Результати нашого дослідження свідчать, що група пацієнтів із неконтрольованою ймовірно резистентною до лікування АГ досить гетерогенна, і досягнення цільового рівня АТ в умовах амбулаторної практики для більшості з них – реальна перспектива. Однак для забезпечення терапевтичної мети такі пацієнти потребують застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, яка часто повинна поєднувати три та більше медикаментозних засоби. Ефективними методами підвищення прихильності до лікування хворих та подолання клінічної інерції може стати алгоритмізоване лікування на основі фіксованої медикаментозної комбінації разом із самостійним контролем АТ у домашніх умовах.

Висновки

1. Застосування покрокового алгоритму лікування разом із контролем домашнього артеріального тиску через 6 міс дозволило із зівставною частотою досягти цільового офісного артеріального тиску в пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування артеріальною гіпертензією (73,1 %) та в таких, котрі початково отримували 1 або 2 антигіпертензивних засоби (80 %), що супроводжувалося зниженням домашнього артеріального тиску до $< 135/85$ мм рт. ст. у 62,1 та 63,1 % випадків відповідно й асоціювалося з високим та помірним рівнем прихильності до лікування у 88 та 94,2 % хворих.

2. Для досягнення цільового офісного та «нормального» домашнього артеріального тиску пацієнти з ймовірно резистентною до лікування артеріальною гіпертензією порівняно з пацієнтами із зівставними вихідними рівнями артеріального тиску і прихильності до лікування, котрим до початку алгоритмізованого лікування було призначено один або два препарати, потребували застосування трьох та більше антигіпертензивних засобів на 16,3 %, а максимальної дози

фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну – на 17,6 % частіше.

Література

1. Agarwal R., Bills J. E., Hecht T.J.W., Light R.P. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis // *Hypertension*.– 2011.– Vol. 57.– P. 29–38.
2. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed dose combinations improve medication compliance: a metaanalysis // *Am. J. Med.*– 2007.– Vol. 120.– P. 713–719.
3. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a Scientific Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Hypertension*.– 2008.– Vol. 51.– P. 1403–1419.
4. Chobanian A.V. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 361.– P. 878–887.
5. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // *Clin. Ther.*– 2001.– Vol. 23.– P. 1296–1310.
6. 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.
7. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 // *Circulation*.– 2011.– Vol. 124.– P. 1046–1058.
8. Egan B.M., Zhao Y., Li J. et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network // *Hypertension*.– 2013.– Vol. 62.– P. 691–697.
9. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial // *Hypertension*.– 2009.– Vol. 53.– P. 646–653.
10. Franklin S.S., Thijs L., Hansen T.W. et al., on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population // *Hypertension*.– 2012.– Vol. 59.– P. 564–571.
11. Girerd X., Hanon O., Anagnostopoulos K. et al. Assessment of compliance to antihypertensive treatment using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic // *PRESSE MED.*– 2001.– Vol. 30.– P. 1044–1048.
12. Glynn L.G., Murphy A.W., Smith S.M. et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension // *Cochrane Database of Systematic Reviews*.– 2010. – Issue 3. Art. No.: CD005182. DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.
13. Gu Q., Dillon C.F., Burt V.L., Gillum R.F. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2010.– Vol. 23.– P. 38–45.
14. Irvin M.R., Shimbo D., Mann D.M. et al. Prevalence and Correlates of Low Medication Adherence in Apparent Treatment-Resistant Hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*.– 2012.– Vol. 14.– P. 694–700.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European

Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
16. 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.

Надійшла 29.05.2015 р.

Унифицированный алгоритм антигипертензивной терапии и контроль домашнего артериального давления у пациентов с вероятно резистентной артериальной гипертензией в амбулаторной практике

Е.Н. Амосова, Ю.В. Руденко

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

Цель работы – определить эффективность упрощенного пошагового алгоритма антигипертензивного лечения для достижения целевого офисного и «нормального» (<135/85 мм рт. ст.) домашнего артериального давления (АД) и повышения приверженности к лечению больных с вероятно резистентной неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) по сравнению с пациентами с сопоставимым уровнем АД, которым исходно было назначено один или два антигипертензивных средства в амбулаторной практике врача-кардиолога.

Материал и методы. В открытом проспективном исследовании приняли участие 407 пациентов с неосложненной неконтролируемой эссенциальной АГ, которые получали антигипертензивную терапию не менее чем в течение месяца до этого. Из них 122 (30 %) больным исходно было назначено ≥ 3 препарата (1-я группа больных с вероятно резистентной к лечению АГ, 285 (70 %) пациентам – 1 или 2 препарата (2-я группа). На 1-м визите врач определял АД с помощью стандартизованного автоматического прибора. Пациентов обеспечивали осцилометрическим автоматическим прибором и назначали фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина в дозе 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг по выбору врача (1-й шаг). В течение 6 мес проводили 6 визитов. Перед каждым следующим визитом пациент 7 дней дважды в сутки самостоятельно измерял АД. В случае недостижения целевого офисного АД на следующих визитах дозу фиксированной комбинации повышали до максимально переносимой (2-й шаг) и последовательно назначали индапамид-ретард 1,5 мг 1 раз в сутки (3-й шаг), спиронолактон 50 мг в сутки (4-й шаг), моксонидин 0,2–0,6 мг в сутки или доксазозин 4–8 мг в сутки (5-й шаг). Приверженность к лечению определяли на 1-м и 6-м визитах. Эффективность терапии оценивали по количеству пациентов с уровнем офисного АД < 140/90 мм рт. ст. и домашнего АД < 135/85 мм рт. ст. через 6 мес и изменениям приверженности больных к лечению.

Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, частоте выявления гипертрофии левого желудочка, уровню общего холестерина плазмы крови, скорости клубочковой фильтрации и количеству курильщиков. У лиц 1-й группы, по сравнению с больными 2-й, была достоверно выше частота выявления ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа, отягощенного в отношении сердечно-сосудистых заболеваний семейного анамнеза ($P < 0,05$) и большой средний индекс массы тела ($P < 0,05$). Через 6 мес среднее систолическое АД ($M \pm SD$) снизилось соответственно с $(166,1 \pm 14,6)$ и $(165,9 \pm 15,0)$ до $(132,8 \pm 9,4)$ и $(131,2 \pm 9,7)$ мм рт. ст., диастолическое – с $(97,7 \pm 10,6)$ и $(95,0 \pm 9,9)$ до $(79,3 \pm 7,3)$ и $(79,8 \pm 7,0)$ мм рт. ст. (все $P < 0,0001$). Офисное АД < 140/90 мм рт. ст. было достигнуто соответственно у 73,1 и 80 % больных, что сопровождалось нормализацией домашнего АД – соответственно в 62,1 и 63,1 % случаев (все $P > 0,05$). Назначение ≥ 3 препаратов потребовалось у 45,4 и 29,2 %, максимальной дозы фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина – у 55,6 и 38,1 % больных соответственно ($P < 0,01$). Количество больных с высокой и умеренной приверженностью к лечению увеличилось соответственно с 44,9 и 48,4 % до 88 и 94,2 % ($P < 0,001$).

Выводы. Пошаговый алгоритм лечения вместе с контролем домашнего АД через 6 мес позволил с сопоставимой частотой достичь целевого офисного АД у пациентов с вероятно резистентной АГ (73,1 %) и у больных, которые исходно получали 1–2 антигипертензивных препарата (80 %), что сопровождалось снижением домашнего АД до < 135/85 мм рт. ст. соответственно в 62,1 и 63,1 % случаев и ассоциировалось с высокой и умеренной приверженностью к лечению у 88 и 94,2 % пациентов. Для достижения терапевтических целей пациентам с вероятно резистентной АГ по сравнению с пациентами с сопоставимым уровнем АД, которые до начала алгоритмизованного лечения получали один или два антигипертензивных препарата, требовали применения 3 и более антигипертензивных средств на 16,3 %, а максимальной дозы фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина – на 17,6 % чаще.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, периндоприл, амлодипин, приверженность к лечению.

The unified algorithm of antihypertensive therapy and home blood pressure control in patients with apparent treatment-resistant arterial hypertension in outpatient practice

K.M. Amosova, Yu.V. Rudenko

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

The aim – to determine the efficiency of a unified simplified step-by-step algorithm of antihypertensive therapy for achieving target office and «normal» home ($< 135/85$ mmHg) arterial blood pressure (ABP) in patients with apparent treatment-resistant hypertension (aTRH) and improving their adherence to treatment in general cardiology outpatient practice.

Materials and methods. An open-label prospective study involved 407 patients with uncomplicated uncontrolled essential arterial hypertension (AH) who received antihypertensive therapy at least for a month before the study. Among these, 122 (30 %) patients were initially scheduled ≥ 3 drugs (first group of patients with aTRH, 285 (70 %) patients were initially scheduled ≤ 2 drug (second group). During the first visit, the physician determined ABP; the patients were provided with automatic oscillometric devices. A fixed combination of perindopril and amlodipine was prescribed at dosages 5/5, 5/10, 10/5 or 10/10 mg at the physician's discretion (Step 1). During 7 days, the patient measured blood pressure by himself and recorded the results in the diary twice a day before each subsequent visit. In case of failure to reach the target office blood pressure, during the following visit the doctor increased the dose of perindopril/amlodipine to the maximum tolerated (Step 2) and subsequently prescribed indapamide retard 1.5 mg once daily (Step 3), spironolactone 50 mg daily (Step 4), moxonidine 0.2 – 0.6 mg or doxazosin 4–8 mg daily (Step 5). Adherence to treatment was evaluated during the first and final visits. Treatment efficacy was assessed by the number of patients who achieved the level of office blood pressure (BP) $< 140/90$ mmHg, the number of patients with home BP $< 135/85$ mmHg after 6 months of follow up and by change of adherence to the treatment.

Results and discussion. Patients in both groups were comparable by demographic and most clinical parameters. After 6 months of the treatment, mean systolic office BP (M \pm SD) in the study groups decreased from (166.1 \pm 14.6) to (132.8 \pm 9.4) mmHg and from (165.9 \pm 15.0) to (131.2 \pm 9.7) mmHg, diastolic BP – from (97.7 \pm 10.6) to (79.3 \pm 7.3) mmHg and from (95.0 \pm 9.9) to (79.8 \pm 7.0) mmHg, respectively, (all $P < 0.0001$). Target office BP was achieved in 73.1 and 80 % patients, respectively, which was accompanied by normal home BP – in 62.1 and 63.1 % cases, respectively (all $P > 0.05$). The usage of ≥ 3 drugs was needed in 45.4 and 29.2 % patients, maximum dose of perindopril/amlodipine – in 55.6 and 38.1 % of patients, respectively ($P < 0.01$). The proportion of patients with high and moderate adherence to treatment increased from 44.9 and 48.4 % to 88 and 94.2 %, respectively ($P < 0.001$).

Conclusions. The 6-months use of step-by-step treatment algorithm and home blood pressure control allowed to achieve target level of office BP with comparable frequency (73.1 and 80 %) in patients with apparent treatment-resistant hypertension and those who were initially assigned ≤ 2 drugs. Home BP decreased to $< 135/85$ mmHg in 62.1 and 63.1 % cases, respectively and was associated with high and moderate adherence to treatment in 88 and 94.2 % of patients. To achieve therapeutic goals patients with apparent treatment-resistant hypertension in comparison to those with similar levels of BP who were initially assigned ≤ 2 drugs, required use of 3 or more antihypertensive drugs by 16.3 % more, and maximum dose of the fixed combination of perindopril/amlodipine – by 17.6 % more.

Key words: essential arterial hypertension, treatment-resistant arterial hypertension, perindopril, amlodipine, adherence to treatment.

УДК 616.12-008.331.1-055+612.143

Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

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

*ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, чоловіки, жінки, контроль артеріального тиску, антигіпертензивна терапія

Неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найбільш значущих проблем охорони здоров'я у всьому світі. Вона пов'язана з виникненням таких ускладнень, як інсульт, інфаркт міокарда (ІМ), серцева та ниркова недостатність, що зумовлюють високу інвалідизацію та значні економічні витрати [19, 31]. За даними популяційних досліджень, більше 30 % дорослого населення України мають підвищений артеріальний тиск (АТ) [1, 2]. За даними офіційної статистики МОЗ України, на 1 січня 2011 р. у країні зареєстровано 12 122 512 хворих на АГ [3]. Поширеність АГ збільшується з віком і у жінок, і у чоловіків [9].

Сучасні настанови рекомендують однакові підходи до лікування АГ незалежно від статі пацієнта [5]. Проте в деяких дослідженнях відзначають відмінності між чоловіками та жінками щодо контролю АТ та наголошують на необхідності формування різного підходу до ведення пацієнтів з АГ жіночої та чоловічої статі [8, 15–18, 20, 25]. При цьому в одних спостереженнях стверджують, що жінки мають гірший контроль АТ, в інших – навпаки, кращий [21, 22, 27]. Відзначають, що в жінок після менопаузи значно підвищується АТ через різке погіршення еластичних властивостей артерій [7, 15, 30]. Збільшена жорсткість судин обумовлює труднощі з контролем АТ [12, 23, 24]. Сучасні антигіпертензивні препарати не відрізняються за своїм ефектом у жінок та чоловіків. Тому, можливо, причиною різного контролю АТ можуть бути особливості поведінки та способу життя пацієн-

та, здатність сприймати поради та засвоювати освітні програми щодо лікування АГ, різний соціальний статус [11].

Мета роботи – порівняти контроль артеріального тиску в чоловіків і жінок у широкій українській популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією та визначити чинники, які асоціюються з недосягненням цільового рівня артеріального тиску протягом 3 місяців антигіпертензивного лікування залежно від статі хворих.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 10 158 пацієнтів з АГ, що мешкали у 62 містах України [4]. Жінки становили більшість – 6248 (61,5 %) осіб. У 3066 (30,2 %) хворих АГ була вторинною. У 8870 (87,3 %) пацієнтів АГ тривала в середньому (112,30±0,93) міс. У 1288 (12,7 %) осіб АГ виявлено вперше. 1579 (15,5 %) пацієнтів із тих, хто знав про наявність у них АГ, приймали ліки для контролю АТ нерегулярно або зовсім не приймали. 6810 (67 %) осіб мали досвід прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

У 341 випадку не було інформації щодо статі пацієнта. Тому в остаточний аналіз залучено дані лише 9821 хворого (середній вік (58,9±0,2) року). Всіх пацієнтів залежно від статі розподілили на дві групи: у першу увійшло 5944 жінок, у другу – 3877 чоловіків. Характеристику груп пацієнтів представлено в *табл. 1*.

Таблиця 1
Клініко-демографічна характеристика груп пацієнтів, залучених у дослідження

Показник	Частота виявлення показника, абс. (%), в групах		P
	першій (n=5944)	другій (n=3877)	
Інсульт в анамнезі	n=5777* 1027 (17,8 %)	n=3795 599 (15,8 %)	< 0,02
ІМ	367 (6,2 %)	603 (15,6 %)	< 0,001
ІХС	3333 (56,1 %)	2247 (58 %)	НД
Ожиріння	n=5828 2165 (37,1 %)	n=3856 810 (21 %)	< 0,001
Ренопаренхіматозна АГ	n=5528 1344 (24,3 %)	n=3659 835 (22,8 %)	НД
Серцева недостатність	n=5115 2475 (48,4 %)	n=3410 1561 (45,8 %)	< 0,02
Захворювання нирок	n=5160 1188 (23 %)	n=3363 687 (20,4 %)	< 0,005
ЦД	n=5172 787 (15,2 %)	n=3412 412 (12,1 %)	< 0,001
Дисліпідемія	n=5463 3106 (56,9 %)	n=3606 2084 (57,8 %)	НД
Обтяжена спадковість	n=5618 3687 (65,6 %)	n=3709 2348 (63,3 %)	< 0,05
Приймали раніше препарати регулярно	n=5059 3994 (78,9 %)	n=3795 2655 (70 %)	< 0,001
Приймали			
Інгібітори АПФ	4202 (70,7 %)	2664 (68,7 %)	< 0,05
β-адреноблокатори	2315 (38,9 %)	1541 (39,7 %)	НД
Антагоністи кальцію	1028 (17,3 %)	638 (16,5 %)	НД
Діуретики	3066 (51,6 %)	2244 (57,9 %)	< 0,001
Блокатори рецепторів ангіотензину II	14 (0,2 %)	5 (0,1 %)	НД
Показник	Величина показника (M±m)		P
Вік, роки	60,7±0,2	58,5±0,3*	< 0,001
САТ на початку, мм рт. ст.	166,40±0,24	165,20±0,27*	< 0,001
ДАТ на початку, мм рт. ст.	96,40±0,13	96,90±0,16	НД
ЧСС на початку, мм рт. ст.	81,40±0,15	81,70±0,18	НД
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,30±0,13	27,50±0,05*	< 0,001
Кількість препаратів, що було призначено	2,10±0,02	2,06±0,02	НД

Примітка. * Тут і далі в таблиці кількість пацієнтів, у яких були заповнені відповідні пункти картки. ІХС – ішемічна хвороба серця; ЦД – цукровий діабет; САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; ЧСС – частота скорочень серця. НД – не достовірно.

У дослідження залучали пацієнтів віком від 18 років з рівнем АТ 140/90 мм рт. ст. і вище, які були спроможні регулярно відвідувати лікаря. Не залучали жінок, що були вагітними або збиралися завагітніти, хворих з декомпенсованими хронічними захворюваннями, які б могли зашкодити оцінці результатів лікування, пацієнтів з онкологічними захворюваннями, психоневрологічними розладами, не спроможних відвідувати лікаря регулярно. Діагноз ІХС виставляв лікуючий лікар, який заповнював спеціальні форми пацієнта, на підставі наявності ІМ в анамнезі, позитивної проби з навантаженням, даних коронарографії або явних клінічних ознак стенокардії напруження.

Дослідження проводили у 62 містах України. Загалом залучено 531 лікаря, які на свій розсуд призначали хворим з АГ антигіпертензивні препарати переважно вітчизняних фармацевтичних компаній у дозах, які вони вважали за потрібне призначити. Лікарі мали можливість проводити як монотерапію, так і комбіновану терапію, вибирати дози препаратів, згідно зі своїм баченням тактики ведення хворого, а також призначати немедикаментозне лікування. Проте обов'язковим було намагання лікарів досягти цільового рівня АТ (< 140/90 мм рт. ст.), і вони знали, що в кінці дослідження оцінюватиметься ефективність лікування.

Таблиця 2
Протокол дослідження

Дослідження	Візит 1	Візит 2 (2-й тиждень)	Візит 3 (8-й тиждень)	Візит 4 (12-й тиждень)
Збір анамнезу	+	-	-	-
Анкетування хворих	+			
Офісний АТ, ЧСС	+	+	+	+
ЕКГ	+	-	-	-
Визначення серцево-судинного ризику	+	-	-	+
Призначення або корекція антигіпертензивної терапії	+	+	+	+
Оцінка стану пацієнтом	-	+	+	+
Реєстрація побічних явищ	-	+	+	+
Визначення причин припинення участі в дослідженні	-	+	+	+
Визначення прихильності хворого до лікування	+	-	-	+

Загалом пацієнт, уведений у дослідження, робив 4 візити. Протокол дослідження представлено в табл. 2. Збір анамнезу проводили згідно зі свідченнями хворих та медичної документації.

Офісний АТ вимірювали в положенні сидячи вранці між восьмою та десятою годинами. САТ і ДАТ реєстрували на одній і тій же руці тричі з інтервалом 2 хв, якщо величина АТ не відрізнялася більш як на 5 мм рт. ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили четверте вимірювання та обчислювали середнє значення з трьох послідовних вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

ЕКГ реєстрували на початку лікування. Визначали наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого шлуночка (індекс Соколова ($SV1 + RV5/RV6 > 35$ мм), вольтажний індекс Корнела ($RaVL + SV3 > 28$ мм у чоловіків та > 20 мм – у жінок), порушення серцевого ритму, динаміку ЕКГ (наявність патологічного зубця Q, зміни сегмента ST, зміни хвилі T).

Серцево-судинний ризик визначали на початку та в кінці дослідження згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії 2013 р. [5]. На розсуд лікаря пацієнтам проводили й інші, окрім вказаних, інструментальні та лабораторні дослідження для визначення ураження органів-мішеней.

На початку дослідження всім хворим запропонували відповісти на запитання анкети: «Чи курите ви?», «Якщо курите, то скільки цигарок?», «Скільки років курите?», «Чи вживаєте алкоголь регулярно?», «Скільки порцій на тиждень?», «Якому алкогольному напою надаєте перева-

гу?», «Яку освіту маєте?», «Чи працюєте ви зараз?», «Чи займаєтеся фізичною активністю?», «Якщо так, то скільки часу ви приділяєте виконанню фізичних навантажень?», «Чи вживаєте солону їжу?», «Чи вживаєте свіжі овочі?», «Як часто ви вживаєте свіжі овочі?»

Прихильність до антигіпертензивної терапії визначали за допомогою спеціальної анкети за бальною системою [13, 14]. Пацієнт мав відповісти на 6 запитань. Якщо хворий ствердно відповідав на 3 і більше запитань, вважалося що його прихильність дуже низька (менше 50 % призначених ліків приймається); якщо він набрав 1–2 бали, прихильність визначали як помірну (50–79 % призначених ліків приймається); якщо жодного бала, прихильність вважали дуже високою (80 % і більше призначених ліків приймаються).

Статистичну обробку результатів виконували після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники визначали за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 13.0. Достовірність різниці середніх між групами виявляли методом незалежного t-тесту для середніх за допомогою програми SPSS 13.0. Динаміку показників в одній і тій же групі на етапах лікування порівнювали за допомогою парного двовідбіркового t-тесту для середніх. Достовірність різниці між групами з непараметричним розподілом (відсоткові показники) оцінювали за тестом Манна – Уїтні. Чинники, пов'язані з ефективністю терапії, встановлювали після проведення кореляційного аналізу за Спірменом та мультифакторного регресійного аналізу з 95 % довірчим інтервалом (ДІ).

Таблиця 3

Показники, що характеризували спосіб життя та соціальне становище хворих до лікування

Показник	Частота виявлення показника, абс. (%), в групах		P
	першій (n=5944)	другій (n=3877)	
Регулярно споживають алкоголь (хоча б 1 раз на тиждень)	n=5465* 340 (6,2 %)	n=3648 1310 (35,9 %)	< 0,001
Курці	n=5090 468 (9,2 %)	n=3342 1651 (49,4 %)	< 0,001
Освіта	n=5082	n=3338	
Без освіти	67 (1,3 %)	39 (1,2 %)	НД
8 класів	643 (12,8 %)	323 (9,7 %)	< 0,001
10 класів	1007 (19,8 %)	614 (18,4 %)	НД
Технікум або училище	1953 (38,4 %)	1379 (41,3 %)	< 0,01
Вища	1412 (27,8 %)	983 (29,4 %)	НД
Зайнятість	n=5099	n=3339	
Працюють	2023 (39,7 %)	1748 (52,4 %)	< 0,001
Не працюють	153 (3 %)	159 (4,8 %)	НД
Домогосподарки	331 (6,5 %)	118 (3,5 %)	< 0,001
Ніколи не працювали	391 (7,7 %)	201 (6,0 %)	< 0,005
На пенсії	2106 (41,3 %)	999 (29,9 %)	< 0,001
На інвалідності	95 (1,9 %)	114 (3,2 %)	< 0,001
Мають додаткову фізичну активність	n=5014	n=3303	
	2309 (46,1 %)	1842 (55,8 %)	< 0,001
1 раз на тиждень	542 (23,5 %)	393 (21,3 %)	НД
2–4 рази на тиждень	1017 (44 %)	733 (39,8 %)	< 0,01
5–6 разів на тиждень	278 (12 %)	242 (13,2 %)	НД
Щодня	472 (20,5 %)	474 (25,7 %)	< 0,001
Зловживають сіллю	n=4863 2076 (42,7 %)	n=3180 1719 (54,1 %)	< 0,001
Вживають свіжі овочі або фрукти	n=5090	n=3336	
Менше 1 разу на день	1056 (20,7 %)	771 (23,1 %)	< 0,02
1 раз на день	2471 (48,5 %)	1618 (48,5 %)	НД
Частіше ніж 1 раз на день	1563 (30,7 %)	947 (28,4 %)	< 0,05

Примітка. * Тут і далі в таблиці кількість пацієнтів, які відповіли на вказане запитання. НД – не достовірно.

Результати та їх обговорення

Жінки були дещо старшого віку, в них частіше виявляли такі ускладнення, як перенесений інсульт, серцева недостатність, та такі супутні стани, як ЦД і ураження нирок (див. табл. 1). За частотою діагностування ІХС групи достовірно не відрізнялися, але ІМ в анамнезі частіше реєстрували в чоловіків. Такі чинники ризику, як ожиріння, дисліпідемія та обтяжена спадковість, частіше реєстрували в жінок. Рівень САТ та індекс маси тіла були достовірно вищими в пацієнтів жіночої статі. За рівнем ДАТ та ЧСС групи достовірно на початку дослідження не відрізнялися.

Більшість пацієнтів обох груп до залучення в дослідження приймали антигіпертензивні препарати регулярно. Серед призначених класів антигіпертензивних препаратів найчастіше застосовували інгібітори АПФ, діуретики (в основному в складі фіксованих комбінацій) та β-адреноблокатори. Жінки дещо частіше отри-

мували інгібітори АПФ та рідше діуретики. За середньою кількістю препаратів, які отримували пацієнти в дослідженні, групи достовірно не відрізнялися.

Показники, що характеризували спосіб життя пацієнтів та їх соціальне становище на момент залучення в дослідження, представлено в табл. 3. Жінки рідше споживали алкоголь, рідше курили та зловживали сіллю. Вони дещо частіше споживали свіжі овочі або фрукти більше одного разу на день. Додаткову фізичну активність частіше мали чоловіки. Порівняно з чоловіками менша частка жінок мали спеціальну освіту, більша частка – не працювали, були на пенсії. Проте на інвалідності частіше були чоловіки (можливо, за рахунок більшої частоти ІМ в анамнезі).

Таким чином, у жінок АГ асоціювалася з більшою частотою виявлення таких ускладнень, як серцева недостатність та інсульт, супутніх

Таблиця 4

Динаміка артеріального тиску, частоти скорочень серця та прихильності до терапії у хворих на тлі лікування упродовж 3 міс

Показник	Перша група		Друга група	
	На початку (n=5944)	Через 3 міс (n=5926)	На початку (n=3877)	Через 3 міс (n=3342)
САТ, мм рт. ст.	166,40±0,24	134,90±0,38°	165,20±0,27*	134,50±0,39°
ДАТ, мм рт. ст.	96,40±0,13	81,60±0,11°	96,90±0,16	81,80±0,13°
ЧСС за 1 хв	81,40±0,15	71,20±0,11°	81,70±0,18	71,50±0,24°
Прихильність	n=5567#	n=5427#	n=3669#	n=3553#
Висока, n (%)	1317 (23,6 %)	1768 (32,6 %)°	768 (20,9)**	1079 (30,4)°
Помірна, n (%)	1959 (35,2 %)	2187 (40,3 %)°	1191 (32,5)**	1359 (38,2)*°
Низька, n (%)	2291 (41,2 %)	1472 (27,1 %)°	1710 (46,6)***	1115 (31,4)*°
Частка пацієнтів, що досягли цільового АТ, n (%)	n=5926 2997 (50,6 %)		n=3342 1947 (58,3 %)*	

Примітка. ° Різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів цієї групи на початку дослідження ($P<0,001$). Різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів першої групи на відповідному етапі лікування: * $P<0,001$; ** $P<0,01$; *** $P<0,05$. # Кількість пацієнтів, у яких була відповідна інформація.

станів (ЦД, ураження нирок) та чинників ризику (ожиріння, обтяжена спадковість, старший вік, високий САТ). У чоловіків частіше реєстрували ІМ в анамнезі. Чоловіки з АГ частіше мали шкідливі звички (куріння, зловживання алкоголем та сіллю). Проте додаткова фізична активність була в більшості пацієнтів чоловічої статі.

На тлі призначеного лікування спостерігали достовірну позитивну динаміку рівня АТ та ЧСС в обох групах (табл. 4). У кінці дослідження групи достовірно не відрізнялися за середніми рівнями САТ, ДАТ та ЧСС. Цільового рівня АТ (менше 140/90 мм рт. ст.) досягнуто в 50,6 % пацієнтів першої групи та у 58,3 % пацієнтів другої групи

($P<0,001$). За кількістю призначених препаратів та їхніми дозами групи достовірно не відрізнялися.

На початку дослідження лише 23,6 % пацієнтів першої групи та 20,9 % другої ($P<0,01$) мали високу прихильність до лікування. Частка хворих з низькою прихильністю серед чоловіків була достовірно вищою, ніж серед жінок. На тлі терапії спостерігали статистично значуще поліпшення прихильності хворих до лікування в обох групах: зменшилася частка пацієнтів з низькою прихильністю та збільшилася частка із високою та помірною. Проте в кінці дослідження більше чоловіків, ніж жінок, характеризувалися як пацієнти з низькою прихильністю.

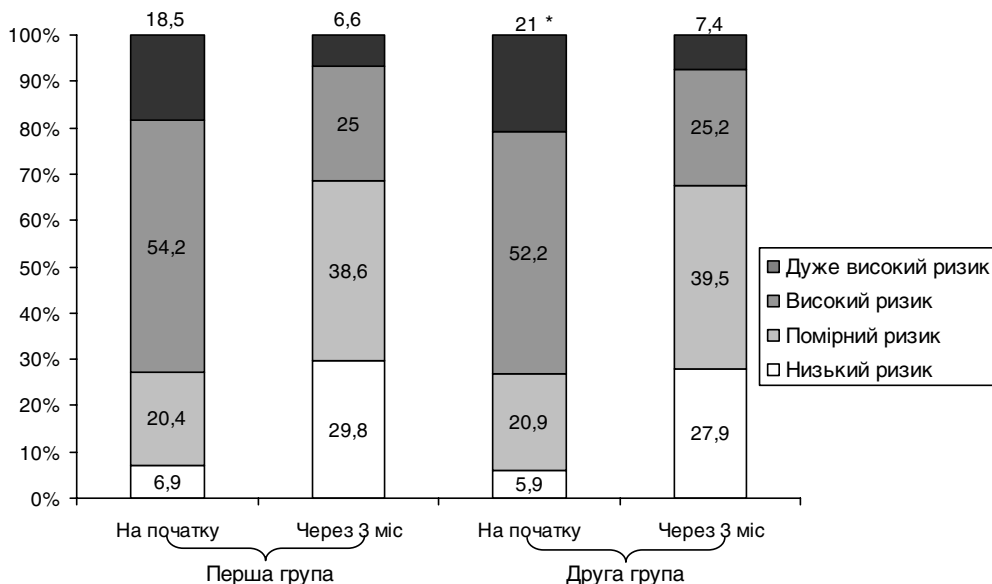


Рисунок. Зміни серцево-судинного ризику у хворих на тлі призначеної терапії. * – достовірно порівняно з відповідним етапом у пацієнтів першої групи ($P<0,05$).

Таблиця 5

Показники, за якими достовірно відрізнялися пацієнти в групах залежно від досягнення цільового рівня артеріального тиску

Показник	Перша група (n=5944)		P ₍₂₋₃₎	Друга група (n=3342)		P ₍₅₋₆₎
	Досягли цільового АТ (n=2997)	Не досягли цільового АТ (n=2093)		Досягли цільового АТ (n=1947)	Не досягли цільового АТ (n=1395)	
1	2	3	4	5	6	7
Інсульт в анамнезі, n (%)	424 (14,1 %)	448 (21,4 %)	0,001	256 (13,1 %)	257 (18,4 %)	0,005
Серцева недостатність в анамнезі, n (%)	1047 (34,9 %)	1081 (51,6 %)	0,03	669 (34,4 %)	700 (50,2 %)	0,001
ІХС, n (%)	1467(48,9 %)	1406 (67,2 %)	0,001	307 (15,8 %)	945 (67,7 %)	0,02
ІМ в анамнезі, n (%)	139 (4,6 %)	146 (7 %)	0,02	290 (14,9 %)	238 (17,1 %)	0,056
Захворювання нирок, n (%)	541 (18,1 %)	512(24,4 %)	0,001	310 (15,9 %)	299 (21,4 %)	0,001
Есенціальна АГ, n (%)	2246 (74,9 %)	1438 (68,7 %)	0,001	1472 (75,6 %)	977 (70 %)	0,001
ЦД, n (%)	353 (11,8 %)	341 (16,3 %)	0,001	47 (2,4 %)	192 (13,8 %)	0,001
Прихильність до лікування						
На початку > 50 %, n (%)	1849 (61,7 %)	1106 (52,8 %)	0,001	1103 (56,7 %)	643 (46,1 %)	0,001
У кінці > 50 %, n (%)	2278 (76 %)	1388 (66,3 %)	0,001	1404 (72,1 %)	851 (61 %)	0,001
Освіта	n=2705*	n=1886		n=1743	n=1342	
Без освіти	29 (1,1 %)	28 (1,5 %)	НД	15 (0,9 %)	18 (1,3 %)	НД
8 класів, n (%)	282 (10,4 %)	286 (15,2 %)	0,001	142 (8,1 %)	124 (9,2 %)	НД
10 класів, n (%)	515 (19 %)	404 (21,4 %)	0,05	329 (18,9 %)	237 (17,7 %)	НД
Технікум або училище, n (%)	1032 (38,2 %)	711 (37,7 %)	НД	715 (41 %)	516 (45,9 %)	0,01
Вища, n (%)	847 (31,3 %)	457 (24,2 %)	0,001	542 (31,1 %)	347 (25,9 %)	0,005
Зайнятість	n=2709	n=1897		n=1740	n=1251	
Працюють, n (%)	1307 (48,2 %)	566 (29,8 %)	0,001	1017 (58,4 %)	554 (44,3 %)	0,001
Не працюють, n (%)	73 (2,7 %)	55 (2,9 %)	НД	67 (3,9 %)	70 (5,6 %)	0,05
Домогосподарки, n (%)	167 (6,2 %)	124 (6,5 %)	НД	63 (3,6 %)	32 (2,6 %)	НД
Ніколи не працювали, n (%)	139 (5,1 %)	182 (9,6 %)	0,001	76 (4,4 %)	100 (8 %)	0,001
На пенсії, n (%)	981 (36,2 %)	922 (48,6 %)	0,001	466 (26,8 %)	437 (34,9 %)	0,001
На інвалідності, n (%)	42 (1,6 %)	48 (2,6 %)	0,05	51 (2,9 %)	58 (4,6 %)	0,02
Мають додаткову фізичну активність, n (%)	n=2997	n=2017		n=1947	n=1356	
	1418 (47,3 %)	807 (40 %)	0,01	1078 (55,4 %)	622 (45,9 %)	0,001
Вживають свіжі овочі або фрукти	n=2702	n=1896		n=1746	n=1237	
Менше 1 разу на день, n (%)	472 (17,5 %)	474 (25 %)	0,001	365 (20,9 %)	328 (26,5 %)	0,001
1 раз на день, n (%)	1327 (49,1 %)	900 (47,5 %)	НД	854 (48,9 %)	598 (48,3 %)	НД
Частіше ніж 1 раз на день, n (%)	903 (33,4 %)	522 (27,5 %)	0,001	527 (30,2 %)	311 (25,1 %)	0,005
Вік, роки	58,6±0,32	62,8±0,38	0,001	57,1±0,42	60,6±0,48	0,001
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,6±0,13	30,5±0,30	0,001	27,3±0,1	28,0±0,12	0,001
САТ, мм рт. ст.	161,1±0,29	174,6±0,38	<0,001	160,3±0,3	172,6±0,43	<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	94,4±0,16	99,9±0,21	<0,001	94,7±0,21	100,2±0,25	<0,001
ЧСС за 1 хв	80,8±0,2	81,8±0,3	0,003	80,8±0,3	82,5±0,3	0,001
Індекс Соколова, мм	33,5±0,2	35,1±0,2	0,001	34,3±0,3	35,6±0,3	0,001
Середня кількість препаратів, що призначалися	1,9±0,02	2,4±0,02	0,001	1,9±0,02	2,3±0,03	0,001

Тобто, як і за даними інших досліджень, в яких стверджується, що в жінок контроль АТ гірший [8, 15–18], у нашому дослідженні жінки також рідше досягали цільового АТ, незважаючи на вищу прихильність до лікування як на початку, так і в кінці дослідження.

На початку дослідження групи достовірно не відрізнялися (рисунк) за часткою хворих, котрі характеризувалися як пацієнти з низьким, помірним та високим додатковим ризиком

виникнення серцево-судинних ускладнень, що розраховували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії 2013 р. [5]. Лише частка пацієнтів з дуже високим ризиком була більшою серед чоловіків. На тлі лікування в обох групах достовірно зменшилася кількість пацієнтів з високим та дуже високим ризиком. У кінці дослідження жінки та чоловіки не відрізнялися за розподілом залежно від ризи-

Таблиця 6

Чинники, які достовірно корелювали з недосягненням цільового рівня артеріального тиску (*r* за Спірменом)

Показник	Перша група	Друга група
Вік	0,15*	0,14*
Есенціальна АГ	-0,1*	-0,06*
Індекс маси тіла	0,16*	0,11*
Інсульт в анамнезі	0,10*	0,08*
ІХС	0,18*	0,17*
ЦД	0,073*	0,09*
Серцева недостатність	0,16*	0,17*
Захворювання нирок	0,08*	0,08*
САТ на початку	0,40*	0,39*
ДАТ на початку	0,29*	0,29*
ЧСС на початку	0,057*	0,08*
Індекс Соколова	0,12*	0,11*
Серцево-судинний ризик	0,23*	0,21*
Кількість призначених препаратів	0,23*	0,16*
Прихильність до лікування на початку дослідження > 50 %	-0,10*	-0,11*
Прихильність до лікування в кінці дослідження > 50 %	-0,13*	-0,13*
Вживання свіжих овочів 1 раз на день	-0,086*	-0,08*
Вища освіта	-0,10*	-0,04°
Фізична активність	-0,10*	-0,17*
Статус «працює»	-0,18*	-0,14*

Примітка. Достовірність кореляційного зв'язку: * $P < 0,001$; ° $P = 0,024$.

ку виникнення серцево-судинних ускладнень. Таким чином, ефективна щодо зниження АТ антигіпертензивна терапія сприяла зменшенню серцево-судинного ризику незалежно від статі пацієнта з АГ.

Для виявлення чинників, які асоціювалися з недостатнім контролем АТ, групи розділили на підгрупи: хворі, що досягли цільового АТ (< 140/90 мм рт. ст.), і ті, що не досягли цільового рівня АТ на тлі лікування упродовж 3 міс. Показники, за якими відрізнялися підгрупи, представлено в табл. 5.

В обох групах ті, хто не досягав цільового АТ, були старшого віку, частіше мали ускладнення в анамнезі, вищі рівні АТ, ЧСС на початку дослідження, вищі індекс маси тіла та індекс Соколова. Вони частіше характеризувалися як не прихильні до лікування і на початку, і в кінці дослідження, рідше мали статус «працює», частіше були на пенсії, рідше мали вищу освіту, додаткову фізичну активність, рідше вживали свіжі овочі та фрукти частіше ніж один раз на день. При цьому тим пацієнтам, які через 3 міс не досягли цільового рівня АТ, лікарі призначали інтенсивніше лікування, адже середня кількість препаратів у них була більшою.

Для виявлення незалежних предикторів виникнення труднощів із досягненням цільового рівня АТ було спочатку проведено кореляційний аналіз за Спірменом (табл. 6). Показники, які достовірно корелювали з відсутністю контролю АТ, були майже однаковими для жінок і чоловіків. Рідше вдавалося досягти цільового рівня АТ в осіб старшого віку, з ренопаренхіматозною АГ, при більшому індексі маси тіла, наявності ускладнень в анамнезі (інсульту, серцевої недостатності) або супутніх станів (ЦД, ІХС, ураження нирок), з вищим рівнем САТ, ДАТ, індексом Соколова та ЧСС. У зв'язку з цим вищий загальний ризик серцево-судинних ускладнень також асоціювався з меншою вірогідністю досягнення цільового АТ. Такі соціальні чинники, як наявність вищої освіти та роботи, та чинники, які характеризували спосіб життя (додаткова фізична активність, споживання свіжих овочів), в обох групах збільшували ймовірність успіху в лікуванні АГ. Прихильність хворих обох статей як на початку, так і в кінці дослідження високо достовірно та зворотно корелювала із відсутністю контролю АТ через 3 міс спостереження.

Для виявлення незалежних чинників, які асоціюються з недостатнім контролем АТ, були сформовані регресійні моделі. Зв'язок таких

Таблиця 7

Чинники, які незалежно та достовірно асоціювалися із недостатнім контролем артеріального тиску

Показник	Перша група	Друга група
Вік	$\beta=1,011$ 95 % ДІ 1,004–1,016, P=0,002	$\beta=1,007$ 95 % ДІ 1,00–1,014, P=0,038
Індекс маси тіла	$\beta=1,025$ 95 % ДІ 1,009–1,042, P=0,003	НД
CAT \geq 160 мм рт. ст.	$\beta=3,63$ 95 % ДІ 3,26–4,20, P=0,001	$\beta=2,98$ 95 % ДІ 2,58–3,55, P=0,001
ДАТ \geq 100 мм рт. ст.	$\beta=2,88$ 95 % ДІ 2,42–3,25, P=0,001	$\beta=2,78$ 95 % ДІ 2,26–3,77, P=0,001
Прихильність до лікування > 50 % на початку дослідження	$\beta=0,69$ 95 % ДІ 0,55–0,85, P=0,001	$\beta=0,76$ 95 % ДІ 0,60–0,95, P=0,015
Прихильність до лікування > 50 % наприкінці дослідження	$\beta=0,65$ 95 % ДІ 0,51–0,81, P=0,001	$\beta=0,66$ 95 % ДІ 0,53–0,86, P=0,01
Наявність роботи	$\beta=0,68$ 95 % ДІ 0,56–0,82, P=0,001	$\beta=0,72$ 95 % ДІ 0,59–0,89, P=0,002
Вживання свіжих овочів	$\beta=0,63$ 95 % ДІ 0,26–0,89, P=0,001	НД
Фізичне навантаження	НД	$\beta=0,78$ 95 % ДІ 0,63–0,96, P=0,02

чинників, як частота вживання свіжих овочів та фруктів, оцінювали після кодування характеристик зі збільшенням ступеня – від 0 до 2. Для оцінки впливу освіти всіх пацієнтів розподілили на підгрупи: 1 – мали вищу освіту, 0 – мали іншу освіту. Для оцінки впливу характеру зайнятості всіх пацієнтів розподілили на дві підгрупи: 0 – не працюють, 1 – працюють. Для оцінки впливу рівнів САТ і ДАТ на початку дослідження пацієнтів розподілили на підгрупи: 1 – САТ > 160 мм рт. ст. або ДАТ > 100 мм рт. ст.; 0 – САТ < 160 мм рт. ст., ДАТ < 100 мм рт. ст. Результати регресійного аналізу представлено в табл. 7.

У жінок та чоловіків недостатній контроль АТ асоціювався зі старшим віком, рівнями САТ і ДАТ на початку дослідження, прихильністю до лікування як на початку, так і в кінці дослідження, а також зі статусом «працює». Окрім того, у жінок вживання свіжих овочів зменшувало вірогідність недосягнення цільового АТ на 37 %, більший індекс маси тіла, навпаки, збільшував вірогідність. У чоловіків індекс маси тіла та вживання свіжих овочів не асоціювалися з меншою ефективністю терапії. Проте наявність додаткового фізичного навантаження зменшувала вірогідність недосягнення цільового АТ на 22 %.

Наведемо дані літератури щодо контролю АТ у жінок та чоловіків. Так, у дослідженні L. Svetkey та співавторів жінки похилого віку на 52 % краще контролювали АТ, ніж чоловіки відповідного віку

[28]. У спостереженні S.L. Daugherty та співавторів також чоловіки мали гірший загальний показник ефективності лікування – 41,2 проти 45,7 % у жінок [10]. Але коли провели стандартизацію за віком, виявилось, що старші жінки (\geq 65 років) та молоді чоловіки (< 49 років) становлять групу з найменшою часткою тих, які досягли цільового АТ. У нашому дослідженні середній вік жінок був дещо більшим, ніж у чоловіків. Окрім того, вік був незалежним чинником, який асоціювався з недостатнім контролем АТ. Тому, можливо, і контроль АТ у жінок у нашому дослідженні був гіршим – 50,6 проти 58,3 % у чоловіків.

За даними епідеміологічних досліджень, в Україні жінки мають кращий контроль АТ, ніж чоловіки, – 25 проти 10 % у міській популяції та 15 проти 3 % у сільській популяції [1]. Проте ці дані не стандартизовані за терапією. У нашому дослідженні групи чоловіків та жінок достовірно не відрізнялися за призначеною терапією та дозами антигіпертензивних препаратів.

В американському епідеміологічному дослідженні за участю 3475 пацієнтів з АГ жінки достовірно не відрізнялися від чоловіків за часткою тих, у кого було досягнуто цільового АТ, – 45 проти 49,2 % [21]. Жінки, як і в нашому дослідженні, частіше мали дисліпідемію, страждали на ожиріння, в них частіше виявлялися ускладнення та/або супутні стани. Відсутність різниці щодо контролю офісного АТ між жінками

та чоловіками відзначено і в дослідженні J. Vanegas та співавторів, проте контроль середньодобового АТ був гіршим у чоловіків [6].

За даними M. Thoenes та співавторів, у жінок, на відміну від чоловіків, спостерігали, як і в нашому дослідженні, вищий рівень САТ та гірший контроль АТ – 30,6 проти 33,6 % ($P < 0,001$) [29].

У недавно опублікованому корейському спостереженні Sang Hui Chu та співавтори виявили, що жінки достовірно не відрізнялися від чоловіків за контролем АТ [26]. Вони, як і в нашому дослідженні, рідше споживали алкоголь, рідше курили та рідше мали статус «працює». Чинники, що асоціювалися з недостатнім контролем АТ, були дещо різними в чоловіків та жінок. У чоловіків вірогідність контролю АТ знижувалася при більшому індексі маси тіла та наявності ЦД, у жінок – при наявності ЦД та меншому рівні (менше 6 років) освіти. У нашому дослідженні індекс маси тіла мав незалежне значення лише в жінок, а статус наявності ЦД не асоціювався з вірогідністю досягнення цільового АТ ні в жінок, ні в чоловіків. Наявність вищої освіти зменшувала вірогідність недостатньої ефективності терапії в обох групах.

Таким чином, контроль АТ у нашому спостереженні був кращим у чоловіків, незважаючи на кращу прихильність до лікування в жінок. Чинники, що асоціювалися з високою вірогідністю недосягнення цільового рівня АТ, були дещо різними в жінок та чоловіків. Якщо вищий початковий рівень САТ, ДАТ, низька прихильність, більший вік, статус «працює» збільшували ймовірність недостатньої ефективності в обох групах, то індекс маси тіла та низьке споживання свіжих овочів мали значення лише в групі жінок, а недостатня фізична активність – у групі чоловіків. У зв'язку з цим заходи, спрямовані на поліпшення контролю АТ у пацієнтів з АГ, мають відрізнятися для чоловіків та жінок. У жінок необхідно проводити модифікацію способу життя для зниження маси тіла та збільшення споживання свіжих овочів. Прихильність до лікування, як правило, у жінок вища, ніж у чоловіків, але вона, як і у чоловіків, значно впливає на ефективність терапії. У чоловіків значну увагу слід приділяти збільшенню фізичної активності та прихильності до лікування. Пацієнтів обох статей з вищим рівнем АТ, старшого віку та тих, що

не працюють, необхідно виділяти у групу ретельнішого спостереження.

Висновки

1. Артеріальна гіпертензія в жінок асоціювалася з більшою частотою виявлення, ніж у чоловіків, таких ускладнень, як серцева недостатність та інсульт, супутніх станів (цукровий діабет, ураження нирок) та чинників ризику (дисліпідемія, ожиріння, обтяжена спадковість, старший вік, високий систолічний артеріальний тиск). У чоловіків частіше реєстрували інфаркт міокарда в анамнезі. Чоловіки з артеріальною гіпертензією частіше мали шкідливі звички (куріння, зловживання алкоголем та сіллю). Проте додаткова фізична активність була в достовірно більшій частці пацієнтів чоловічої статі.

2. На початку дослідження лише 23,6 % хворих першої групи та 20,9 % другої ($P < 0,01$) мали високу прихильність до лікування. На тлі терапії спостерігали достовірне поліпшення прихильності в обох групах: достовірно зменшилася частка пацієнтів з низькою прихильністю та збільшилася частка з високою і помірною. Проте в кінці дослідження більше чоловіків, ніж жінок, характеризувалися як пацієнти з низькою прихильністю – 31,4 проти 27,1 % ($P < 0,001$).

3. У жінок контроль артеріального тиску на тлі проведення 3-місячної антигіпертензивної терапії був гіршим, ніж у чоловіків, – 50,6 проти 58,3 % ($P < 0,001$).

4. Спільними для обох статей чинниками, які незалежно та достовірно асоціювалися з гіршим контролем артеріального тиску, були вік, початкові рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску, низька прихильність до лікування як на початку, так і в кінці дослідження, відсутність статусу «працює».

5. На відміну від чоловіків, лише в жінок більший індекс маси тіла збільшував вірогідність недосягнення цільового артеріального тиску ($\beta = 1,025$; $P = 0,003$), а високе споживання свіжих овочів, навпаки, зменшувало ($\beta = 0,63$; $P = 0,002$). Лише в чоловіків наявність додаткової фізичної активності зменшувала вірогідність недостатнього контролю артеріальної гіпертензії ($\beta = 0,78$; $P = 0,02$).

Література

1. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень // Укр. кардіол. журн.– 2007.– № 2.– С. 21–26.
2. Коваленко В.М., Лутай М.І., Свіщенко Є.П. та ін. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.– К.: Віпол, 2004.– 84 с.
3. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України №384 від 24.05.2012.– К., 2012.– 107 с.
4. Сіренко Ю., Радченко Г., Марцovenko І. від імені учасників дослідження. Результати тримісячного спостереження за лікуванням пацієнтів з артеріальною гіпертензією лікарями загальної практики в Україні // Артеріальна гіпертензія.– 2009.– № 4.– С. 3–14.
5. 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.
6. Banegas J., Segura J., Sierra A. et al. Gender Differences in Office and Ambulatory Control of Hypertension // Amer. J. Medicine.– 2008.– Vol. 121.– P. 1078–1084.
7. Chou A.F., Scholle S.H., Weisman C.S. et al. Gender disparities in the quality of cardiovascular disease care in private managed care plans // Womens Health Issues.– 2007.– Vol. 17 (3).– P. 120–130.
8. Chou A.F., Wong L., Weisman C.S. et al. Gender disparities in cardiovascular disease care among commercial and medicare managed care plans // Womens Health.– 2007.– Vol. 17.– P. 139–149.
9. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004 // Hypertension.– 2008.– Vol. 81.– P. 827–852.
10. Daugherty S.L., Masoudi F., Ellis J. et al. Age-dependent gender differences in hypertension management // J. Hypertension.– 2011.– Vol. 29.– P. 1–7.
11. Deeks A., Lombard C., Michelmore J., Teede H. The effects of gender and age on health related behaviors // BMC Public Health.– 2009.– Vol. 9.– P. 213.
12. Gee M.E., Bienek A., McAlister F.A. et al. Factors associated with lack of awareness and uncontrolled high blood pressure among Canadian adults with hypertension // Can. J. Cardiol.– 2012.– Vol. 28 (3).– P. 375–382.
13. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertension.– 2001.– Vol. 19.– P. 74.
14. Girerd X., Hanon O., Anagnostopoulos K. et al. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service spécialisé // Presse Med.– 2001.– Vol. 30.– P. 1044–1048.
15. Gu Q., Burt V.L., Paulose-Ram R., Dillon C.F. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004 // Am. J. Hypertens.– 2008.– Vol. 21 (7).– P. 789–798.
16. Gu Q., Paulose-Ram R., Dillon C., Burt V. Antihypertensive medication use among US adults with hypertension // Circulation.– 2006.– Vol. 113.– P. 213–221.
17. Hicks L.S., Fairchild D.G., Hornig M.S. et al. Determinants of JNC VI guideline adherence, intensity of drug therapy, and blood pressure control by race and ethnicity // Hypertension.– 2004.– Vol. 44.– P. 429–434.
18. Keyhani S., Scobie J.V., Hebert P.L., McLaughlin M.A. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits // Hypertension.– 2008.– Vol. 51.– P. 1149–1155.
19. Lawes C.M.M., Hoorn S.V., Rodgers A. Global burden of blood-pressure related disease // Lancet.– 2001.– Vol. 371.– P. 1513–1518.
20. Majernick T.G., Zacker C., Madden N.A. et al. Correlates of hypertension control in a primary care setting // Amer. J. Hypertens.– 2004.– Vol. 17.– P. 915–920.
21. Ong K., Tso A., Lam K., Cheung B. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension // Hypertension.– 2008.– Vol. 51.– P. 1142–1148.
22. Ornstein S., Nietert P., Dickerson L. Hypertension management and control in primary care: a study of 20 practices in 14 states // Pharmacotherapy.– 2004.– Vol. 4.– P. 500–507.
23. Os I., Oparil S., Gerds E., Hoiegggen A. Essential hypertension in women // Blood Press.– 2004.– Vol. 13 (5).– P. 272–278.
24. Ostchega Y., Hughes J.P., Wright J.D. et al. Are demographic characteristics, health care access and utilization, and comorbid conditions associated with hypertension among US adults? // Amer. J. Hypertens.– 2008.– Vol. 21 (2).– P. 159–165.
25. Ostchega Y., Dillon C.F., Hughes J.P. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004 // J. Am. Geriatr. Soc.– 2007.– Vol. 55.– P. 1056–1065.
26. Sang Hui Chu, Ji Won Baek, Eun Sook Kim et al. Gender Differences in Hypertension Control Among Older Korean Adults: Korean Social Life, Health, and Aging Project // J. Prev. Med. Public Health.– 2015.– Vol. 48.– P. 38–47.
27. Stockwell D.H., Madhavan S., Cohen H. et al. The determinants of hypertension awareness, treatment, and control in an insured population // Amer. J. Public Health.– 1994.– Vol. 84.– P. 1768–1774.
28. Svetkey L., George L., Tyroler H. et al. Effects of Gender and Ethnic Group on Blood Pressure Control in the Elderly // Am. J. Hypertens.– 1996.– Vol. 9 (6).– P. 529–535.
29. Thoenes M., Neuberger H., Volpe M. et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective // J. Human Hypertension.– 2009.– doi: 10.1038/jhh.2009.76
30. Yu H.T., Kim K.J., Bang W.D. et al. Gender-based differences in the management and prognosis of acute coronary syndrome in Korea // Yonsei Med. J.– 2011.– Vol. 52 (4).– P. 562–568.
31. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet.– 2004.– Vol. 364.– P. 937–952.

Надійшла 13.03.2015 р.

Гендерные особенности контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией

А.Д. Радченко, Т.Г. Слащева, Ю.Н. Сіренко, Л.А. Муштенко

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

Цель работы – сравнить контроль артериального давления (АД) у мужчин и женщин в широкой украинской популяции пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и определить факторы, которые ассоциируются с недостижением целевого АД на протяжении 3 месяцев антигипертензивного лечения в зависимости от пола больных.

Матеріал і методи. В дослідження включено 9821 пацієнта (в віці в середньому $(58,90 \pm 0,24)$ років) з АГ. Больних в залежності від статі розподілили на дві групи: перша – 5944 жінок, друга – 3877 чоловіків. 531 лікар на своє усмотрение призначав больним АГ антигіпертензивні препарати в дозах, які він вважав необхідними. Контроль ефективності лікування проводили на 4 візитах в період 3 міс. Вимірювали офісне АД, реєстрували ЕКГ, оцінювали приверженість до лікування з допомогою стандартної анкети, визначали серцево-судинний ризик і проводили опитування згідно з розробленою авторами анкети. Мультифакторний регресійний аналіз застосовували для виявлення незалежних предикторів недостатньої ефективності терапії.

Результати. У жінок АГ асоціювалася з більшою частотою виявлення, ніж у чоловіків, таких ускладнень, як серцева недостатність (відповідно 48,4 і 45,8 %, $P < 0,02$) і інсульт (17,8 і 15,8 % $P = 0,02$), супутніх станів (цукровий діабет – відповідно 15,2 і 12,1 %, $P < 0,001$, ураження нирок – 23 і 20,4 %, $P = 0,005$) і факторів ризику (ожиріння – відповідно 37,1 і 21 %, $P < 0,001$, тягощентна спадковість – 65,6 і 63,3 %, $P < 0,02$, старший вік – $(60,10 \pm 0,23)$ і $(58,5 \pm 0,3)$ років, $P < 0,001$, високе систолічне АД – $(166,40 \pm 0,24)$ і $(165,20 \pm 0,27)$ мм рт. ст., $P = 0,001$). У чоловіків частіше зустрічався інфаркт міокарда в анамнезі (відповідно 15,6 і 6,2 %, $P < 0,001$). Чоловіки з АГ частіше мали шкідливі звички (куріння, вживання алкоголю і солі). Однак додаткова фізична активність була у більшості пацієнтів чоловічої статі (відповідно 57,2 і 47,7 %, $P < 0,001$). В початку дослідження тільки 23,6 % пацієнтів першої групи і 20,9 % другої ($P < 0,01$) мали високу приверженість до лікування. На фоні терапії спостерігали достовірне покращення приверженості до лікування в обох групах: достовірно збільшилася частота пацієнтів з високою і середньою приверженістю. Однак в кінці дослідження більше чоловіків, ніж жінок, як і в початку, характеризувалися низькою приверженістю – відповідно 27,1 і 31,4 % ($P < 0,001$). У жінок контроль АД на фоні проведення антигіпертензивної терапії в період 3 міс був гірше, ніж у чоловіків, – відповідно 50,6 і 58,3 % ($P < 0,001$).

Висновки. Контроль АД в нашому дослідженні був краще у чоловіків, незважаючи на кращу приверженість до лікування у жінок. В зв'язі з тим, що декілька різними у чоловіків і жінок факторами, які асоціювалися з недостатньою ефективністю терапії, заходи, спрямовані на покращення контролю АД серед пацієнтів з АГ, повинні відрізнятися для чоловіків і жінок. У жінок необхідно проводити модифікацію образу життя для зменшення індексу маси тіла і збільшення споживання свіжих овочів. У чоловіків значущою увагою слід приділяти збільшенню фізичної активності і приверженості до лікування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, чоловіки, жінки, контроль артеріального тиску, антигіпертензивна терапія.

Gender differences of blood pressure control in patients with arterial hypertension

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

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

The aim – to compare blood pressure (BP) control in patients with arterial hypertension of the Ukrainian population and to define factors associated with failure of BP control during 3-month antihypertensive therapy in men and women.

Material and methods. 9821 patients (mean age 58.9 ± 0.24 yrs) with BP $> 140/90$ mmHg were included in 3 months multicenter (62 towns and 531 primary care physicians) open trial. All patients were divided into 2 groups: 1st – 5944 females; 2nd – 3877 men. The primary care physicians prescribed drugs according to their discretion. Office BP measurements, ECG, compliance and cardiovascular risk evaluations were performed at all visits. Multifactor regression analysis was used for evaluation of antihypertensive treatment failure predictors.

Results. In women, compared to men, arterial hypertension was associated with more frequent complications, such as heart failure (48.4 vs 45.8 %, $P = 0.02$) and stroke (17.8 vs 15.8 % $P = 0.02$), concomitant states (diabetes mellitus – 15.2 vs 12.1 %, $P < 0.001$, renal damage – 23 vs 20.4 %, $P = 0.005$) and risk factors (obesity – 37.1 vs 21 %, $P < 0.001$, family history – 65.6 vs 63.3 %, $P = 0.02$, older age – 60.10 ± 0.23 vs 58.5 ± 0.3 years, $P < 0.001$, high systolic BP – 166.40 ± 0.24 vs 165.20 ± 0.27 mmHg, $P = 0.001$). The men had more frequent history of myocardial infarction (15.6 vs 6.2 %, $P < 0.001$) and risk factors (smoking, alcohol and salt abuse). At the same time, additional physical activity was more prevalent in men (57.2 vs 47.7 %, $P < 0.001$). At baseline, only 23.6 % patients of 1st group and 20.9 % of 2nd group ($P < 0.01$) had high drug compliance. At the end of the study more men were characterized as non-compliant, than women (27.1 vs 31.4 %, $P < 0.001$). In women BP control after 3-months antihypertensive therapy was worse than in men – 50.6 vs 58.3 % ($P < 0.001$).

Conclusion. Thus, BP control was better in men, than in women, despite better compliance in women. Men and women had differences in factors associated with poor BP control. Therefore, they may need different hypertension management. In women it is necessary to modify lifestyle in order to decrease of body mass index and increase vegetable/fruit consumption. In men it is necessary to increase physical activity and drug compliance.

Key words: arterial hypertension, men, women, control of blood pressure, antihypertensive therapy.

УДК 616.12-008.331.1-055+616.61

Предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу

Л.А. Міщенко

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *гіпертонічна хвороба, кліренс креатиніну, мікроальбумінурія, С-реактивний білок, глюкоза, сечова кислота*

Гіпертонічна хвороба (ГХ) та цукровий діабет (ЦД) є провідними причинами ураження нирок у сучасному світі – на їх частку припадає 63 % всіх випадків хронічної хвороби нирок (ХХН) [13]. В американській популяції ХХН реєструють у 23 % хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) [6], в італійській – у 42 % [12]. Результати епідеміологічного дослідження СКІФ за участю 1762 пацієнтів із ЦД 2-го типу свідчать про актуальність цієї проблеми і в нашій країні: 94 % хворих мали АГ і у 23,8 % було діагностовано зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/(хв · 1,73 м²), що засвідчує наявність у них ХХН [1].

Пацієнти з ХХН мають дуже високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ). У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності ризик виникнення серцево-судинної смерті в 15–30 разів вищий, ніж у загальній популяції. Подальші дослідження показали, що навіть незначне порушення функції нирок (зниження ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м²) та/або мікроальбумінурія (МАУ)) асоціюється зі зростанням ризику виникнення ССУ. Так, у дослідженні за участю близько 1 млн пацієнтів продемонстровано лінійний зв'язок між ШКФ та частотою розвитку ССУ в популяції осіб з низьким ризиком виникнення серцево-судинних подій [7]. У дослідженні НОТ у хворих на ГХ зі зниженням ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м²) зареєстровано майже вдвічі більше серцево-судинних подій, ніж у пацієнтів із ШКФ > 60 мл/(хв · 1,73 м²); у дослідженні LIFE МАУ була незалежним предиктором виникнення ССУ, а її регрес під впливом

терапії лозартаном – чинником поліпшення прогнозу у хворих на ГХ [2, 8].

Чинниками розвитку та прогресування ХХН вважають підвищений артеріальний тиск (АТ), ЦД та вік. Так звані нетрадиційні чинники серцево-судинного ризику також можуть відігравати певну роль у формуванні ниркового ураження, що підтверджується результатами досліджень, в яких виявлено зв'язок функціонального стану нирок із системним запаленням, урикемією, інсулінорезистентністю [4, 15, 18].

Мета роботи – встановити предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу за даними 5-річного проспективного спостереження.

Матеріал і методи

У дослідження залучено 84 хворих на ГХ (47,9 % чоловіків, середній вік на початку дослідження – (57,1±1,2) року), первинне обстеження яких проведено протягом 2006 р., повторне – протягом 2011 р. Тривалість спостереження в середньому становила (4,5±0,1) року. В цей період більшість (77,9 %) хворих регулярно приймали антигіпертензивні препарати під наглядом дільничних лікарів. Лікування було ефективним у 12 пацієнтів (при повторному обстеженні рівень офісного АТ був менше 140/90 мм рт. ст.). Через 5 років спостереження у 5 пацієнтів діагностовано ішемічну хворобу серця (один переніс інфаркт міокарда), у 3 – ЦД 2-го типу, у 4 – пароксизми фібриляції передсердь, один переніс транзиторну ішемічну атаку.

Аналіз 5-річної динаміки функціонального стану нирок проведено у 80 хворих на ГХ II–III стадії (III стадія зумовлена ХХН гіпертензивного генезу – 4 пацієнти) з підвищенням АТ 1–3-го ступеня. Результати обстеження хворих на ЦД та пацієнта, що переніс інфаркт міокарда, не аналізували.

Критеріями вилучення з дослідження були вторинна АГ, ЦД, некомпенсовані захворювання печінки, запальні захворювання нирок, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, складні порушення серцевого ритму, виражена патологія клапанів серця, гострі запальні захворювання або загострення хронічних запальних хвороб (менш ніж за 4 тиж до первинного обстеження) та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження. На момент залучення в дослідження 25 пацієнтів ніколи не приймали антигіпертензивних препаратів, всі інші лікувалися неефективно. Хворі припиняли вживання нестероїдних протизапальних засобів (у разі їх періодичного застосування) за 2 тиж до первинного і повторного обстеження. Протягом спостереження пацієнти не отримували ліпідознижувальних препаратів.

Для оцінки характеристик циркадного ритму АТ проводили добове амбулаторне моніторування АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) згідно зі стандартним протоколом: вимірювання АТ кожні 15 хв у період денної активності (з 7:00 до 22:00) і кожні 30 хв під час нічного сну (з 22:00 до 7:00).

Імунотурбідиметричним методом визначали вміст С-реактивного білка в крові та вміст альбуміну в добовому зразку сечі. Концентрацію в плазмі крові глюкози, креатиніну, сечової кислоти визначали з використанням відповідних тест-систем. Дослідження ліпідного профілю передбачало визначення вмісту в крові загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької (ХС ЛПДНЩ) щільності. Рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ визначали ферментативним методом, фракції ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою W. Friedwald. Усі біохімічні тести проводили на біохімічному автоматичному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія).

Базальний вміст імунореактивного інсуліну визначали радіоімунним методом з використанням стандартних ІРМА-наборів (Immunotech,

Чехія). Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА, який розраховували за формулою:

$$НОМА = \frac{\text{інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5}$$

Функціональний стан нирок оцінювали за кліренсом креатиніну (КК), розрахованим за формулою Кокрофта – Голта:

$$КК = \frac{(140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)}}{0,81 \times \text{креатинін крові (мкмоль/мл)}} \times 0,85 \quad (\text{для жінок})$$

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 13. Усі змінні, що підлягали аналізу, підпорядковували нормальному розподілу. При порівняльному аналізі використовували t-критерій Стьюдента. Для визначення наявності та ступеня взаємозв'язку між незалежними змінними застосовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном. Для встановлення чинників, що найтісніше самостійно пов'язані із залежною змінною номінального характеру, використовували багатофакторний покроковий регресійний аналіз. Усі значення наведено у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення показника, m – стандартна похибка середньої величини. Різницю між сукупностями порівнюваних даних вважали достовірною при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз динаміки функціонального стану нирок проведено у 80 хворих на ГХ. На початку дослідження у 9 хворих реєстрували зниження функції нирок (КК – у середньому $(52,3 \pm 2,2)$ мл/хв, у 43 пацієнтів відзначено помірне зниження КК (у середньому до $(74,8 \pm 1,5)$ мл/хв, у 28 – нормальний функціональний стан нирок (КК у середньому $(111,3 \pm 4,1)$ мл/хв. При повторному обстеженні через 5 років кількість пацієнтів з нормальною функцією нирок зменшилася до 20 осіб на тлі збільшення кількості хворих з помірним (до 49 осіб) і середнього ступеня (до 11 осіб) зниженням КК.

Дані 5-річного спостереження проаналізовано залежно від характеру динаміки функціонального стану нирок. Першу групу становили 18 пацієнтів, у яких КК змінився у межах фізіологічної норми (1 мл/хв за рік) або зріс, другу – 62 хворих, у яких КК мав негативну динаміку протягом дослідження.

У хворих першої групи протягом спостереження реєстрували зменшення КК ($P=0,02$) на тлі

Таблиця 1

Зміни показників – чинників серцево-судинного ризику протягом 5 років спостереження у хворих на ГХ залежно від динаміки кліренсу креатиніну

Показник	Перша група (n=18)		Друга група (n=62)	
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження
Вік, роки	58,6±2,2	63,3±2,2***	57,5±1,0	62,2±1,0***
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,3±0,7	27,9±0,7*	29,2±0,5	29,5±0,6
Окружність талії, см	88,6±2,2	90,3±2,2**	95,7±1,3	95,1±1,3
Глюкоза, ммоль/л	5,0±0,1	5,3±0,1	5,4±0,1	5,6±0,1
Інсулін, мкОд/мл	13,1±1,2	11,4±1,0	11,8±0,5	12,9±0,6*
Індекс НОМА	3,0±0,3	2,79±0,30	2,87±0,10	3,21±0,20*
СРБ, мг/л	4,2±0,3	3,9±0,3	4,4±0,2	4,3±0,2
СК, мкмоль/л	318,8±14,7	325,8±12,5	330,7±9,7	343,1±8,4*
ЕАС, мг/добу	29,7±3,1	28,4±1,5	38,7±2,9	33,4±1,9*
Креатинін, мкмоль/л	88,8±2,3	89,4±2,6	85,2±1,4	91,7±1,6***
КК, мл/хв	76,6±3,6	73,4±3,7**	92,3±2,7	81,7±2,6***
ЗХС, ммоль/л	6,8±0,2	6,7±0,2	6,0±0,1	6,2±0,1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,94±0,20	4,95±0,20	4,14±0,10	4,40±0,10**
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,10	0,41±0,10*	0,49±0,10	0,50±0,10
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27±0,10	1,34±0,10	1,40±0,10	1,40±0,10
ТГ, ммоль/л	1,6±0,1	1,5±0,1	1,6±0,1	1,5±0,1*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з первинним обстеженням: * $P < 0,05$, ** $P < 0,02$, *** $P < 0,001$. Те саме в табл. 2. СРБ – С-реактивний білок; СК – сечова кислота; ЕАС – екскреція альбуміну із сечею.

незмінного вмісту креатиніну в крові ($P > 0,05$; табл. 1). Зменшення КК у фізіологічних межах асоціювалося з достовірним зниженням АТ: систолічний АТ (САТ) знизився на 8,4 % ($P < 0,001$), діастолічний АТ (ДАТ) – на 3,1 % ($P = 0,002$) та пульсовий АТ (ПАТ) – на 17,1 % ($P < 0,001$; табл. 2).

У цій групі ефективно контролювали АТ на момент повторного обстеження 7 (38,8 %) осіб. Показники амбулаторного САТ також характеризувалися позитивною динамікою, змін амбулаторного ДАТ протягом дослідження не відзначено (див. табл. 2).

Стабільність функціонального стану нирок протягом періоду спостереження асоціювалася з тенденцією до зменшення вмісту в крові СРБ на 6,7 % ($P > 0,05$) та зі зниженням рівня ХС ЛПДНЩ на 26,8 % ($P = 0,03$). Змін інших показників ліпідного, а також вуглеводного і пуринового обміну не відзначено. На початку дослідження в пацієнтів першої групи рівень показник ЕАС був у межах норми і достовірно не змінився при повторному обстеженні (див. табл. 1).

Пацієнти другої групи характеризувалися достовірно меншим порівняно з хворими першої групи зниженням рівня офісного САТ (на 4,1 %), ДАТ (на 3,1 %) і особливо ПАТ (на 4,1 %), що підтверджується даними добового моніторингу

АТ (див. табл. 2). Цільового рівня АТ на момент повторного обстеження в цій групі досягли у 6 (9,7 %) осіб. Погіршення функції нирок у цих пацієнтів відбувалося паралельно з поглибленням інсулінорезистентності, про що свідчить зростання індексу НОМА ($P = 0,04$), та незначним, але достовірним збільшенням вмісту в крові СК та ХС ЛПНЩ (див. табл. 1). Пацієнти цієї групи характеризувалися наявністю МАУ як на початку, так і в кінці спостереження, незважаючи на зниження ЕАС при повторному обстеженні (див. табл. 1).

За даними кореляційного аналізу, динаміка КК мала обернений зв'язок з динамікою вмісту креатиніну в крові ($r = -0,86$; $P < 0,001$), СК ($r = -0,36$; $p = 0,01$), індексу НОМА ($r = -0,37$; $P = 0,02$), рівнів глюкози ($r = -0,36$; $P = 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,31$; $P = 0,02$) і ПАТ ($r = -0,28$; $P = 0,04$).

Першим етапом визначення предикторів погіршення функціонального стану нирок був парний кореляційний аналіз між динамікою КК та вихідними показниками класичних і нових чинників серцево-судинного ризику. Встановлено, що зниження КК обернено пов'язане з вихідним ПАТд ($r = -0,21$; $P = 0,04$), КК ($r = -0,43$; $P < 0,001$), рівнем глюкози в крові ($r = -0,34$; $P = 0,002$), ЕАС ($r = -0,27$; $P = 0,01$), вмістом у крові СРБ ($r = -0,27$;

Таблиця 2

Зміни рівня АТ та показників добового моніторування АТ протягом 5 років спостереження у хворих на ГХ залежно від динаміки кліренсу креатиніну

Показник	Перша група (n=18)		Друга група (n=62)	
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження
САТ, мм рт. ст.	163,0±2,6	149,3±3,4***	164,9±1,7	158,3±1,8**
ДАТ, мм рт. ст.	98,5±1,1	95,9±1,3**	99,3±1,0	95,3±1,1***
ПАТ, мм рт. ст.	64,5±1,9	53,4±2,5***	65,6±1,5	63,1±1,5
САТдоб, мм рт. ст.	152,3±2,7	138,5±2,8***	153,0±1,5	149,1±1,4**
ДАТдоб, мм рт. ст.	90,7±1,9	88,7±2,2*	89,4±1,2	86,6±1,3*
ПАТдоб, мм рт. ст.	60,6±1,8	50,4±1,9***	63,7±1,3	62,9±1,7
САТд, мм рт. ст.	154,9±2,9	141,6±2,6***	155,1±1,5	151,2±1,4**
ДАТд, мм рт. ст.	93,8±1,6	91,4±1,9*	93,9±1,1	89,6±1,3*
ПАТд, мм рт. ст.	60,8±1,8	51,3±1,8***	61,9±1,4	61,6±1,5
САТн, мм рт. ст.	142,8±3,1	133,2±2,5**	143,0±1,5	139,4±1,4*
ДАТн, мм рт. ст.	84,9±1,9	79,3±2,1*	84,3±1,4	80,6±1,2*
ПАТн, мм рт. ст.	57,6±3,2	53,4±2,5*	58,4±1,5	58,8±1,4
ВСАТд, мм рт. ст.	16,7±0,6	15,2±0,6	15,9±0,4	15,2±0,6
ВДАТд, мм рт. ст.	13,1±0,6	11,4±0,6*	11,9±0,5	12,5±0,5
ВСАТн, мм рт. ст.	14,7±1,2	14,4±0,9	13,6±0,5	13,2±0,6
ВДАТн, мм рт. ст.	11,9±0,4	12,5±0,9	10,8±0,4	11,4±0,4
Ді САТ, %	8,8±1,8	6,7±1,2	7,9±0,7	7,8±0,6
Ді ДАТ, %	9,4±0,9	13,0±1,0*	10,3±1,1	10,1±0,9

Примітка. ВСАТ – варіабельність САТ; ВДАТ – варіабельність ДАТ; доб – добове значення показника; д – денне значення; н – нічне значення; Ді – добовий індекс.

Таблиця 3

Предиктори зниження кліренсу креатиніну за даними покрокового регресійного аналізу за даними спостереження упродовж 5 років

Залежний чинник	Незалежний чинник	β	t	P
Динаміка КК	Креатинін (вихідний)	0,880	8,5	<0,001
	ЕАС	-0,534	-5,5	<0,001
	СРБ	-0,517	-5,4	<0,001
	ПАТд	-0,325	-3,1	0,001

$P=0,03$) і СК ($r=-0,21$; $P=0,04$). Усі ці показники введено в модель покрокового багатофакторного регресійного аналізу як незалежні змінні, залежною змінною був показник динаміки КК протягом спостереження. За результатами аналізу в започаткованій моделі, де $r^2=0,77$, незалежними предикторами зниження КК у хворих на ГХ є вихідний вміст креатиніну в крові і вихідний КК, рівень ПАТд, ЕАС, а також вміст СРБ і глюкози в крові (табл. 3).

За результатами бінарної логістичної регресії відносний ризик погіршення функціонального стану нирок (зниження КК), що перевищує вікові темпи, зростає в 2,9 рази (відношення шансів (ВШ) 1,93; 95 % довірчий інтервал (Ді) 1,31–6,25; $P=0,002$) за наявності

МАУ; у 2,3 рази (ВШ 1,93; 95 % Ді 1,22–5,64; $P=0,01$), якщо вміст СРБ у крові перевищує медіанне значення (4,2 мг/л), та в 1,8 рази (ВШ 1,93; 95 % Ді 1,03–4,89; $P=0,02$), якщо ПАТд вищий ніж 60 мм рт. ст.

Таким чином, погіршення функціонального стану нирок у обстежених хворих на ГХ, яке перевищує фізіологічні норми, асоціюється з гіршим, ніж у групі порівняння, контролем АТ – частка пацієнтів, у яких зареєстровано цільовий рівень АТ при повторному обстеженні, становила 9,7 %, тоді як у групі хворих з фізіологічними темпами зниження КК – 38,8 %. Крім того, погіршення функціонального стану нирок відбувається паралельно з поглибленням інсулінорезистентності, зростанням урикемії та рівня ХС ЛПНЩ. Предикторами прогресивного зниження КК є збільшення вихідних показників креатиніну крові, активності системного запалення, ЕАС та підвищення ПАТд.

Підвищений рівень АТ, особливо САТ, є визнаним чинником ризику ниркового ураження. Останнім часом з'являються дані про несприятливий вплив ПАТ, який є маркером жорсткості артеріальної стінки, на функціональний стан нирок. Так, у проспективному дослідженні

P. Fesler та співавторів ПАТ був незалежною детермінантою зниження функції нирок у пацієнтів з ГХ, які отримували регулярну антигіпертензивну терапію; оцінювали також можливу прогностичну роль САТ, ДАТ, МАУ та гіпертрофії лівого шлуночка, проте ні рівень АТ, окрім ПАТ, ні вихідне субклінічне ураження серця й нирок не мали самостійного прогностичного значення для погіршення функції нирок. Водночас у нашому дослідженні вагомими незалежними чинниками зниження КК, поряд із рівнем ПАТ, були МАУ та вміст СРБ [5].

МАУ є визнаним предиктором розвитку діабетичної нефропатії. В дослідженні MAGIC, як і в нашій роботі, вона визнана прогностичним чинником погіршення функції нирок у пацієнтів з ГХ. Це дослідження охопило 917 хворих на ГХ без ознак ураження нирок, ЦД та серцево-судинних захворювань на початку спостереження і тривало в середньому 11,8 року. За результатами множинної регресії МАУ була самостійним чинником розвитку ХХН у хворих на ГХ (відносний ризик 12,75; 95 % ДІ 3,62–44,92; $P < 0,0001$) [17].

На сьогодні МАУ – це не тільки ознака ниркового ураження, а й сурогатний маркер дисфункції ендотелію, що й пояснює її прогностичну роль у розвитку ССУ [16]. Пошкодження ендотелію судин може бути тригером системної запальної відповіді у стінці судини. Свідченням цієї реакції в клінічних умовах є прямий, незалежний від інших чинників ризику, зв'язок МАУ з маркерами та медіаторами системного запалення – СРБ, фактором некрозу пухлини α , інтерлейкіну-6 тощо [10, 14]. Встановлена в нашому дослідженні незалежна прогностична роль СРБ у пришвидшенні темпів зниження КК може свідчити й про самостійну роль запалення низької градації в розвитку ниркової дисфункції. Активність запалення та ступінь вираження фіброзу тубуло-інтерстиційного апарату вважають потужними предикторами втрати ниркової функції і чинниками ризику прогресування термінальної стадії ХХН [11]. Нирковий фіброз супроводжується накопиченням в інтерстиції лейкоцитів і фіброblastів, що сприяє патологічному накопиченню позаклітинного матриксу, атрофії тубулярного апарату і втраті ниркової функції [9]. Прогностична роль високочутливого СРБ щодо сповільнення ШКФ продемонстрована в дослідженні PREVEND [3].

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що погіршення функції нирок у хворих на

ГХ пов'язане не тільки з високим рівнем ПАТ, а й з активацією запального процесу низької градації та наявністю МАУ.

Висновки

1. Погіршення функціонального стану нирок у обстежених хворих на гіпертонічну хворобу, яке перевищує фізіологічні норми, асоціюється з гіршим, ніж у групі порівняння, контролем артеріального тиску. Частка пацієнтів, у яких зареєстровано цільовий рівень артеріального тиску при повторному обстеженні, становила 9,7 %, тоді як у групі хворих з фізіологічними темпами зниження кліренсу креатиніну – 38,8 %.

2. Зниження кліренсу креатиніну відбувається паралельно з поглибленням інсуліно-резистентності, зростанням урикемії та рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

3. Предикторами погіршення функціонального стану нирок є збільшення вихідних показників креатиніну крові, активності системного запалення, екскреції альбуміну із сечею та підвищення середньоденного пульсового артеріального тиску: відносний ризик зниження кліренсу креатиніну зростає в 2,9 разу за наявності мікроальбумінурії; в 2,3 разу, якщо вміст С-реактивного білка в крові перевищує 4,2 мг/л, та в 1,8 разу, якщо середньоденний пульсовий артеріальний тиск перевищує 60 мм рт. ст.

Література

1. Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Распространенность поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа по данным эпидемиологического исследования СКИФ // Серце і судини.– 2009.– № 4.– С. 13–17.
2. Coresh J., Astor B., Sarnak M.J. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.– 2004.– Vol. 13.– P. 73–81.
3. Stuveling E.M., Hillege H.L., Bakker S.J. et al. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a nondiabetic population // Kidney Intern.– 2003.– Vol. 63.– P. 654–661.
4. Borges R. L., Hirota A.H., Quinto B.M. et al. Uric acid as a marker for renal dysfunction in hypertensive women on diuretic and non-diuretic therapy // J. Clin. Hypertens.– 2009.– Vol. 5.– P. 253–259.
5. Fesler P., Safar M.E., Cailar G. et al. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension // J. Hypertens.– 2007.– Vol. 25.– P. 1915–1920.
6. Go A., Mozaffarian D., Roger V. et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: A report from the American Heart Association // Circulation.– 2013.– Vol. 127.– P. 6–245.
7. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // New Engl. J. Med.– 2004.– Vol. 351 (13).– P. 1296–1305.
8. Ibsen H., Wachtell K., Olsen M.H. et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE

- substudy // J. Hypertens.– 2004.– Vol. 22.– P. 1805–1811.
9. Iwano M., Neilson E.G. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis // Current Opinion in Nephrology and Hypertension.– 2004.– Vol. 13.– P. 279–284.
10. Lampropoulou I., Stangou M., Papagianni A. et al. TNF- α and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Research.– 2014.– Vol. 7.– P. 254–257.
11. Leemans J.C., Butter L.M., Pulskens W.P. et al. The role of Toll-like receptor 2 in inflammation and fibrosis during progressive renal injury // Public Library of Science ONE.– 2009.– Vol. 4, N 5.– P. 5704.
12. Leoncini G., Viazzi F., Agabiti Rosei E. et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in high-risk Italian hypertensive patients: the I-DEMAND study // J. Nephrol.– 2012.– Vol. 25.– P. 63–74.
13. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis.– 2004.– Vol. 43 (Suppl. 1).– P. 1–290.
14. Navarro-González J. F., Mora C., Muros M. et al. Relationship between inflammation and microalbuminuria in prehypertension // J. Hum. Hypertens.– 2013.– Vol. 27.– P. 119–125.
15. Perticone F., Maio R., Sciacqua A. et al. Insulin-like growth factor-1 and glomerular filtration rate in hypertensive patients // J. Hypertens.– 2009.– Vol. 27.– P. 613–617.
16. Sciarretta S., Valenti V., Tocci G. et al. Association of renal damage with cardiovascular diseases is independent of individual cardiovascular risk profile in hypertension: data from the Italy – Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study // Hypertens.– 2010.– Vol. 28.– P. 251–258.
17. Viazzi F., Leoncini G., Conti N. et al. Microalbuminuria Is a Predictor of Chronic Renal Insufficiency in Patients without Diabetes and with Hypertension: The MAGIC Study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.– 2010.– Vol. 5 (6).– P. 1099–1106.
18. Zapolski T., Wacinski P., Kondracki B. et al. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease // Kardiol. Polska.– 2011.– Vol. 69.– P. 319–326.

Надійшла 20.04.2015 р.

Предикторы ухудшения функционального состояния почек у больных гипертонической болезнью

Л.А. Мищенко

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

Цель работы – определить предикторы ухудшения функционального состояния почек у больных гипертонической болезнью (ГБ) по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 84 больных ГБ, у которых в начале наблюдения и через 5 лет оценивали характеристики суточного ритма артериального давления (АД), показатели углеводного, липидного обмена и активность системного воспаления. Функциональное состояние почек определяли с учетом клиренса креатинина и экскреции альбумина с мочой.

Результаты. Установлено, что ухудшение функционального состояния почек ассоциируется с худшим, чем в группе сравнения, контролем АД, усугублением инсулинорезистентности ($r=-0,37$; $P=0,02$), увеличением содержания в крови мочевой кислоты ($r=-0,36$; $P=0,01$) и холестерина липопротеинов низкой плотности ($r=-0,31$; $P=0,02$). Предикторами ухудшения функции почек являются увеличение исходных показателей креатинина крови, активности системного воспаления, экскреции альбумина с мочой и увеличение уровня пульсового АД: относительный риск снижения клиренса возрастает в 2,9 раза при наличии микроальбуминурии; в 2,3 раза, если содержание С-реактивного белка в крови превышает 4,2 мг/л, и в 1,8 раза, если среднеедневное пульсовое АД превышает 60 мм рт. ст.

Выводы. Ухудшение функции почек у больных ГБ связано не только с высоким уровнем пульсового АД, но и с активностью системного воспаления и наличием микроальбуминурии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, клиренс креатинина, микроальбуминурия, С-реактивный белок, глюкоза, мочевая кислота.

Predictors of renal function deterioration in patients with essential hypertension

L.A. Mishchenko

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

The aim – to establish predictors of kidney function deterioration in essential hypertensive (EH) patients, based on 5-years prospective observation.

Material and methods. 84 EH patients were included into the study. Circadian blood pressure rhythm, carbohydrate and lipid metabolism and activity of low-grade systemic inflammation were estimated at inclusion and after 5-years follow-up. Kidney function was evaluated by creatinine clearance and 24-hour urinary albumin excretion.

Results. Deterioration of kidney function was associated with worse quality of blood pressure (BP) control than in patients with normal kidney aging: 9.7 % versus 38.8 % of patients with BP <140/90 at follow-up visit. Lowering of the creatinine clearance correlated with increase of insulin resistance ($r=-0.37$; $P=0.02$), increase of serum uric acid ($r=-0.36$; $P=0.01$) and low-density lipoprotein cholesterol ($r=-0.31$; $P=0.02$). According to the results of logistic regression analysis, predictors of kidney function decline are baseline blood creatinine, magnitude of 24-hour albumin excretion, activity of low grade inflammation and systolic pulse pressure.

Conclusions. This prospective study shows that deterioration of renal function in EH patients depends not only on high pulse pressure level, but also on activation of the systemic inflammation and microalbuminuria.

Key words: essential hypertension, creatinine clearance, microalbuminuria, C-reactive protein, glucose, uric acid.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2-07

Показники добового моніторингу артеріального тиску, ліпідного спектра крові, вазодилататорна функція ендотелію та індекс маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі лікування карведилолом і атенололом

Л.С. Вайда¹, Н.В. Лозинська², М.В. Габріель², О.І. Гай³¹ ДЗ «Дорожня поліклініка ДТГО "Львівська залізниця"», Львів² Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького³ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, дисфункція ендотелію, добове моніторингу артеріального тиску, карведилол, атенолол

Структурні та функціональні зміни, що виникають у серці й судинах при артеріальній гіпертензії (АГ), – гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, порушення його діастолічної та систолічної функцій, ремоделювання судинної стінки – спричиняють прогресування захворювання і визначають ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) [12]. Наразі зростає інтерес до функції ендотелію у хворих на АГ, яка відіграє важливу роль у регуляції судинного тону та системи гемостазу [14, 25]. Трактуючи ролі ендотеліальної дисфункції (ЕД) при АГ не одностайне. Є думка, що ЕД – це наслідок судинного ремоделювання [1], у той час як інші автори схиляються до самостійної каузальної ролі ЕД у виникненні та прогресуванні АГ [6].

Вплив підвищеного артеріального тиску (АТ) на серцево-судинну систему визначається його рівнем і тривалістю існування АГ, тому оцінка індивідуального ризику має ґрунтуватися зокрема на значеннях АТ упродовж доби [11]. L. Ghiadoni та співавтори виявили прямий зв'язок між рівнями маркерів запалення, тісно пов'язаних з ЕД, у крові нелікованих хворих на АГ зі значеннями добового систолічного (САТ) і пульсового (ПАТ) АТ за даними його добового

моніторингу [17]. Т. Ripp та співавтори спостерігали більш виражену ЕД в осіб з АГ і порушенням циркадного ритму АТ [28]. Так чи інакше, ЕД – це одна з патогенетичних ланок АГ, насамперед, у пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком [8, 10], а отже, підходи, спрямовані на її корекцію, цілком виправдані. Незважаючи на досягнення цільових рівнів АТ на тлі антигіпертензивного лікування, не завжди вдається значною мірою знизити ризик розвитку ССУ. Насамперед, це стосується традиційних β-адреноблокаторів (β-АБ) [22]. Одним із потенційних шляхів поліпшення клінічного прогнозу в пацієнтів з АГ може бути застосування β-АБ III покоління з додатковими (зокрема вазодилататорними) властивостями, здатними поліпшувати порушену ендотеліальну функцію [6], до яких належить карведилол. Переваги останнього полягають у периферичній вазодилататорній дії, потенційно сприятливому впливі на ендотеліальну функцію, антиоксидантних властивостях, відсутності негативного впливу на показники ліпідного обміну за рахунок α₁-адреноблокувального ефекту [5, 7, 14, 26]. Сьогодні карведилол розглядають як перспективний засіб лікування АГ, але досвід його

застосування за цим показанням обмежений [31].

Мета роботи – вивчити та порівняти вплив карведилолу й атенололу на показники добового моніторингу артеріального тиску, вазодилаторну функцію ендотелію та окремі показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріал і методи

Обстежено 65 хворих на АГ, яких розподілили на дві групи: пацієнти 1-ї групи (n=41) приймали карведилол (коріол), хворі 2-ї групи (n=24) отримували атенолол (атенобене). Вік пацієнтів – 35–70 років (медіана віку – 55 років). Групи були зіставними за віком хворих, співвідношенням статей, індексом маси тіла (ІМТ), середньодобовими значеннями САТ, діастолічного артеріального тиску (ДАТ), ПАТ і частоти скорочень серця (ЧСС). Пацієнти з підвищенням АТ 1-го ступеня, крім тіазидного діуретика, отримували також карведилол (індивідуально 25–100 мг/добу) або атенолол (50–150 мг/добу). Хворі з підвищенням АТ 2–3-го ступеня отримували фіксовану комбінацію тіазидного діуретика з еналаприлом (енап). Усі пацієнти з високим та дуже високим додатковим ризиком ССУ приймали статини, у випадку ішемічної хвороби серця – антитромбоцитарні препарати, за наявності стенокардії – нітрати. Дозу підбирали з урахуванням рівнів АТ і ЧСС.

Хворим проводили стандартні клініко-лабораторні та інструментальні обстеження до початку лікування та через 12 тиж прийому препарату. Рівні загального холестерину і тригліцеридів визначали турбодиметричним методом за допомогою наборів BioSystems (Іспанія) та Cormay (Польща) на біохімічному аналізаторі Stat Fax № 1904 Plus за стандартною методикою. На підставі антропометричних даних обчислювали ІМТ за формулою Кетле:

$$ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2.$$

Добове моніторування АТ (ДМАТ) виконували за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) у такому режимі: удень – через кожні 15 хв, уночі – через кожні 30 хв. Визначали середньодобовий, денний, нічний САТ, ДАТ, ПАТ, ЧСС [18]. За допомогою комп'ютерного аналізу даних ДМАТ розраховували індекс часу для САТ і ДАТ, індекс площі для САТ і ДАТ. Цільовими рівнями САТ і ДАТ вважали показники середньо-

добового САТ нижче 130 мм рт. ст. і ДАТ – нижче 80 мм рт. ст. [18].

Згідно зі стандартною методикою D.S. Celermajer та співавторів [13], на апараті Logic-3 (General Electric, США) за допомогою ультразвуку високої роздільної здатності та лінійного датчика з частотою 10 МГц проводили дослідження залежної від потоку вазодилатації плечової артерії (ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД) і ендотелійнезалежна вазодилатація (ЕНВД)) у відповідь на сублінгвальне приймання нітроглицерину. Нормальною реакцією плечової артерії вважали її дилатацію понад 10 % вихідного значення. Менше значення дилатації або вазоконстрикцію розцінювали як патологічну реакцію. ЕНВД вважали нормою за дилатації плечової артерії на 18 % і більше.

Нормальні величини ЕЗВД та ЕНВД отримали при обстеженні 20 здорових осіб, вони становили контрольну групу, зіставну з 1-ю і 2-ю групами за віком і співвідношенням статей.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета програм Statistica 5.0 (Statsoft, США) Оцінювали якісні показники, параметричні та рангові показники (у дискретних балах). Перш ніж обрати метод порівняння параметричних показників між групами, проводили перевірку на нормальність розподілу за критерієм Шапіро – Вілкса. Оскільки розподіл багатьох показників у вибірках був негаусовим, у таблицях такі параметричні дані подавали як медіану, нижній і верхній квартилі (25–75 %) і порівняння виконували за допомогою критерію Манна – Уїтні. Рангові характеристики всередині окремих груп на різних етапах дослідження порівнювали за допомогою парного критерію Вілкоксона. За критичний рівень значущості під час перевірки даних приймали P менше 0,05.

Результати та їх обговорення

Групи пацієнтів, яким призначали карведилол і атенолол, були зіставними за віком, вихідним індексом маси тіла (ІМТ), рівнями офісного САТ і ДАТ та базисною фармакотерапією (табл. 1, 2). Доза карведилолу впродовж 12 тиж лікування становила 73,5 (50–100) мг, атенололу – 105 (75–150) мг.

Динаміка основних показників ДМАТ підтвердила зіставність антигіпертензивного ефекту атенололу і карведилолу. Обидва пре-

Таблиця 1
Загальна початкова характеристика груп пацієнтів, медіана (нижній – верхній кuartилі)

Показник	1-ша група (n=41)	2-га група (n=24)	P*
Вік, роки	54 (9–60)	53 (50–58)	0,811
ІМТ, кг/м ²	31,6 (27,8–34,4)	30,6 (27,9–35,1)	0,718
Офісний САТ, мм рт. ст.	178 (160–190)	165 (160–185)	0,289
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	95 (90–100)	95 (85–107,5)	0,573

Примітка. * Парний критерій Вілкоксона.

Таблиця 2
Характеристика груп пацієнтів за структурою базисної фармакотерапії

Препарат	1-ша група (n=41)	2-га група (n=24)	P
Аантагоністи кальцію	15 (37 %)	5 (21 %)	0,308
ІАПФ	34 (83 %)	21 (88 %)	0,846
Нітрати	4 (10 %)	1 (4 %)	0,077
Статини	34 (83 %)	19 (79 %)	0,815
Діуретики	41 (100 %)	24 (100 %)	1,0

Примітка. ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту.

парати значущо знизили середньодобові значення САТ, ДАТ, ПАТ, ЧСС, показники навантаження тиском – індекс часу для САТ і ДАТ, індекс площі для САТ і ДАТ (табл. 3). Це свідчить, що досліджувані препарати у хворих на АГ не лише зумовлюють достовірне зниження середніх значень САТ і ДАТ у цілому, а й нормалізують АТ у періоди його найбільшого підвищення. Із застосуванням атенололу і карведилолу достовірно зменшився середньодобовий ПАТ, який вважають вагомим предиктором ризику виникнення ССУ і смерті у хворих на АГ, ніж системний АТ. Тому досягнення його рівня менше 60 мм рт. ст. розглядають як одну із цілей антигіпертензивного лікування у таких хворих [3, 9]. Динаміка варіабельності ПАТ (СВ ПАТ) упродовж доби

також була достовірно меншою у групі хворих, які отримували карведилол.

У пацієнтів обох груп до лікування спостерігали знижену ендотеліязалежну вазодилаторну відповідь плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію (рисунок). Призначення карведилолу значуще поліпшило потокозалежну вазодилаторну відповідь (P=0,006), що через 12 тиж застосування препарату наближалася до такої у контрольній групі (P>0,1). ЕЗВД у групі атенололу значуще не змінилася (P=0,144), причому залишилася достовірно гіршою, ніж у осіб контрольної групи (P<0,01) (див. рисунок). Отриманий результат можна пояснити наявністю у молекулі карведилолу карбазольної групи, яка визначає його властивість зв'язувати вільні

Таблиця 3
Показники ДМАТ у пацієнтів з АГ на початковому етапі та через 12 тиж лікування карведилолом і атенололом, медіана (нижній – верхній кuartилі)

Показник	1-ша група (n=41)		P*	2-га група (n=24)		P*
	До лікування	Через 12 тиж		До лікування	Через 12 тиж	
САТ, мм рт. ст.	158 (139–171)	136 (128–150)	< 0,001	157,5 (141–170)	136,5 (125,5–155,5)	< 0,001
ДАТ, мм рт. ст.	93 (83–103)	78 (75–88)	< 0,001	93 (80,5–100,5)	82,5 (72–89)	0,001
ПАТ, мм рт. ст.	61 (56–77)	58 (49–65)	0,001	64 (65,5–74)	58,5 (52–67)	0,042
ЧСС за 1 хв	74 (68–81)	69 (63–76)	0,001	75 (68,5–79)	67 (62–77)	0,017
СВ ПАТ, мм рт. ст.	13 (12–14)	11 (9–14)	0,039	12 (10–16)	11,5 (8–14)	0,306
Індекс часу САТ, %	95 (64–100)	58 (34–84)	< 0,001	94 (68–99)	61,5 (33,5–87,5)	< 0,001
Індекс часу ДАТ, %	69 (37–88)	31 (13–60)	< 0,001	71 (31,5–81)	40 (8–58)	0,006
Індекс площі САТ, мм рт. ст.	659 (248–936)	261 (117–454)	< 0,001	636 (292–929)	250,5 (101–584,5)	< 0,001
Індекс площі ДАТ, мм рт. ст.	224 (92–431)	83 (32–178)	< 0,001	233,5 (66,5–361,5)	64 (23–172)	0,001

Примітка. * Парний критерій Вілкоксона. СВ ПАТ – стандартне відхилення ПАТ.

радикали [2]. Завдяки такому ефекту (ефект «пастки») карведилол нейтралізує супероксидний аніон, що визначає його вазопротекторну дію, та може бути потенційним чинником нормалізації функції ендотелію і зниження ризику виникнення ССУ [2, 30]. Під час спостереження у жодного хворого не розвинулися побічні ефекти, що вимагали б відміни препаратів, і це свідчило про добру переносність лікування.

На відміну від атенололу, на тлі прийому карведилолу спостерігали значуще зменшення рівня загального холестерину із 5,35 (4,14–6,0) до 4,47 (3,7–5,08), $P < 0,001$ і тригліцеридів із 1,9 (1,2–2,91) до 1,8 (1,3–2,7), $P = 0,041$. Сприятливий вплив карведилолу на динаміку показників ліпідного обміну можна пов'язати з його α -адреноблокувальними властивостями, що дає змогу нівелювати негативний вплив β -адреноблокади на метаболізм ліпідів, спричинений інгібуванням двох важливих ферментів метаболізму ліпопротеїнів – ліпопротеїніпази та лецитин-холестерин-ацетилтрансферази [5, 19]. У цьому він вигідно відрізняється від традиційних β -АБ. Оскільки ефективність запобігання ССУ за наявності АГ великою мірою визначається корекцією супутніх чинників ризи-

ку, насамперед дисліпідемії, зазначені ефекти карведилолу виглядають клінічно важливими.

ІМТ був підвищений в обох групах, проте достовірне зменшення цього показника отримали лише у хворих, які приймали карведилол ($P = 0,001$). Отриманий результат гіпотетично можна пояснити здатністю карведилолу зменшувати інсулінорезистентність у пацієнтів з АГ, що продемонстровано раніше [20]. Результати нашого дослідження підтверджують дані літератури, що свідчать про здатність карведилолу нормалізувати основні показники ДМАТ [4] та поліпшувати функцію ендотелію в пацієнтів з АГ [21, 24].

Утім, у дослідженнях із антигіпертензивними засобами, яким не притаманний вплив на ендотеліальну функцію, показано, що зниження АТ як таке не зменшує ЕД у пацієнтів з АГ [27]. Ми спостерігали досягнення цільових рівнів основних показників ДМАТ (див. табл. 3) та одночасне поліпшення ЕЗВД плечової артерії на тлі лікування карведилолом (див. рисунок), що свідчить про його додаткові (окрім β -адреноблокади) механізми дії та вбачається важливим з точки зору запобігання ССУ у хворих на АГ.

Отримані результати підтверджують точку зору, що ефект класу препаратів і ефект препарату – різні поняття [15]; не всі антигіпертензивні препарати здатні нормалізувати функцію ендотелію [23, 29], тому карведилол не слід отожднювати із «традиційними» селективними β -АБ 2-го покоління, зокрема з атенололом.

Потенційна перевага карведилолу над атенололом, що полягає у здатності нормалізувати ЕД, знижувати рівні загального холестерину і тригліцеридів та масу тіла у хворих на АГ, може бути одним із мотивів для проведення порівняльного дослідження впливу цих препаратів на показники довготермінового серцево-судинного прогнозу в таких пацієнтів.

Висновки

1. Лікування як карведилолом, так і атенололом у пацієнтів з артеріальною гіпертензією супроводжується достовірним зіставним зниженням середньодобових значень систолічного, діастолічного, пульсового артеріального тиску, частоти скорочень серця, показників індексу часу та індексу площі для систолічного і діастолічного артеріального тиску.

2. У хворих на артеріальну гіпертензію порівняно зі здоровими особами зіставного віку

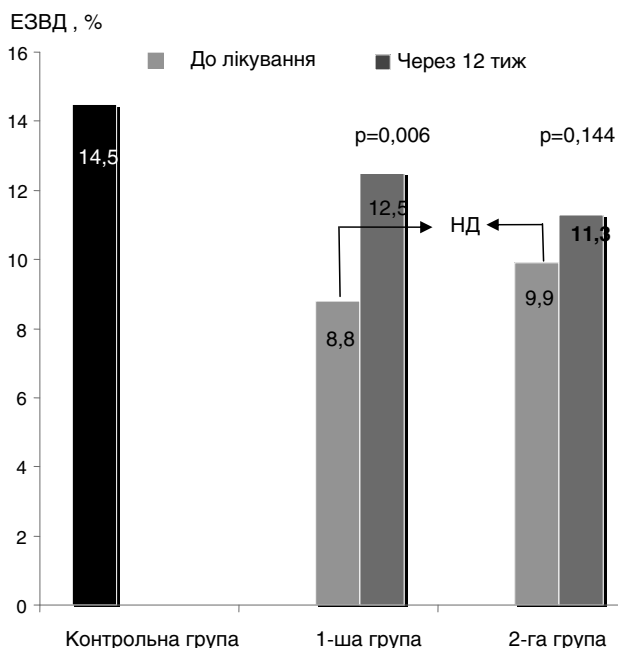


Рисунок. Динаміка приросту діаметра плечової артерії у фазу реактивної гіперемії у хворих на АГ до початку та через 12 тиж лікування карведилолом і атенололом. P – достовірність різниці показника порівняно з таким у контрольній групі; НД – не достовірно.

спостерігається погіршення вазодилаторної функції ендотелію. Карведилол поліпшує ендотеліозалежну вазодилатацію у хворих на артеріальну гіпертензію, тоді як прийом атенололу не супроводжується динамікою ендотеліозалежної вазодилаторної відповіді.

3. Застосування упродовж 12 тижнів карведилолу, на відміну від атенололу, супроводжувалося достовірним зниженням індексу маси тіла, рівнів загального холестерину і тригліцеридів.

Література

1. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / Под ред. П.А. Лебедева.– Самара: «Офорт», 2010.– 192 с.
2. Воронков Л.Г. Карведилол – уникальная молекула с уникальными клиническими возможностями // Здоров'я України.– 2004.– № 91.– С. 34–38.
3. Дзизинский А.А., Протасов К.В., Синкевич Д.А. и др. Пульсовое артериальное давление как фактор риска поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией // Сибирск. мед. журн.– 2009.– № 7.– С. 27–30.
4. Загородний М. І. Вплив карведилолу та тіотріазоліну на показники системної кардіогемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією // Укр. наук. мед. журн.– 2010.– Вип. 4, № 3–4.– С. 34–37.
5. Карпов Ю.А., Булкина О.С., Талицкий К.А. Бета-адреноблокаторы в терапии АГ: в прошлом или в будущем? Фокус на карведилол // Рус. мед. журн.– 2010.– № 22.– С. 1343–1347.
6. Кательницкая Л.И. Хаишева Л.А. Функция эндотелия у больных артериальной гипертензией: Учебное пособие для врачей.– М., 2006.– 48 с.
7. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное контролируемое исследование антигипертензивной эффективности и безопасности терапии карведилолом у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (по результатам многоцентрового исследования АККОРД) // Рациональная терапия в кардиологии.– 2009.– 3.– С. 26–33.
8. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста // Артериальная гипертензия.– 2004.– Т. 10, № 1.– С. 53–56.
9. Ощепкова Е.В., Зелвеян П.А., Буниатян М.С. и др. Пульсовое артериальное давление (по данным суточного мониторирования) и структурные изменения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Терапевт. арх.– 2002.– № 12.– С. 21–24.
10. Ребров А.П., Магдеева Н.А. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных подагрой и ее изменения на фоне проводимой терапии // Саратовск. научн.-мед. журн.– 2008.– № 3 (21).– С. 59–62.
11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП – АККОРД) // Consilium medicum.– 2007.– № 1 (9).– С. 18–22.
12. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // Сердце.– 2002.– № 5.– С. 232–234.
13. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340.– P. 1111–1115.
14. Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes: multiple targets for treatment // Pflugers. Arch.– 2010.– Vol. 459, N 6.– P. 994–997.
15. Di Nicolantonio J., Lavie C., Fares H. et al. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol) // Am. J. Cardiol.– 2013.– http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.031
16. European Society of Hypertension // Clinical Practice Newsletters. Update 2011, Gdansk.– P. 100.
17. Ghiadoni L., Panichi V., Versari D. et al. Markers of inflammation, endothelial function and blood pressure in untreated essential hypertensive patients // J. Hypertens.– 2003.– Vol. 21 (Suppl. 4).– P. 4–122.
18. 2007 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) // Eur. Heart J.– 2007.– Vol. 28.– P. 1462–1536.
19. Jacob S., Rett K., Wicklmayr M. et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study // J. Hypertens.– 1996.– Vol. 14.– P. 489–494.
20. Jacob S. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? // J. Hypertension.– 1998.– № 11.– P. 1258–1265.
21. Kveiborget B., Christiansen B., Major-Petersen A., Torp-Petersen C. Metabolic effects of beta- adrenoreceptor antagonists with special emphasis on carvedilol // Am. J. Cardiovasc. Drug.– 2006.– Vol. 6.– P. 209–217.
22. Lindholm L., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet.– 2005.– Vol. 366.– P. 1545–1553.
23. Lithell H.O. Effect of antigypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism // Diabetes Care.– 1991.– Vol. 14.– P. 203–209.
24. Lopez B.L., Christopher T.A., Yue T.L. et al. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical induced endothelial dysfunction // Pharmacology.– 1995.– Vol. 51 (3).– P. 165–173.
25. Maltais S., Perrault L.P., Ly H.Q. The bone marrow-cardiac axis: role of endothelial progenitor cells in heart failure // Eur. J. Cardiothorac. Surg.– 2011.– Vol. 39.– P. 368–374.
26. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertension.– 2009.– P. 2121–2158.
27. Panza J.A., Ouyyumi A.A., Callahan T.S. et al. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // J. Amer. Coll. Cardiology.– 1993.– Vol. 21.– P. 1145–1151.
28. Ripp T., Mordovin V., Pekarski S. Impairment of endothelial function is associated with attenuation of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension // J. Hypertension.– 2003.– Vol. 21 (Suppl. 4).– P. 236.
29. Scbiffrin E.L., Deng L.Y. Comparison of effects of angiotensin II-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients // Hypertension.– 1995.– Vol. 25 (Pt. 2).– P. 699–703.
30. Shimamura K., Sekiguchi F., Matsuda K. et al. Membrane potential of mesenteric artery from carvedilol- treated spontaneously hypertensive rats // Eur. J. Pharmacol.– 1998.– Vol. 345.– P. 284–296.
31. Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S.H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients // Cardiovasc. Drugs Ther.– 1996.– Vol. 10.– P. 113–117.

Показатели суточного мониторинга артериального давления, липидного спектра крови, вазодилатирующая функция эндотелия и индекс массы тела у больных артериальной гипертензией на фоне лечения карведилолом и атенололом

Л.С. Вайда¹, Н.В. Лозинская², М.В. Габриэль², О.И. Гай³

¹ ГУ «Дорожная поликлиника ГТОО "Львовская железная дорога"», Львов

² Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

³ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Цель работы – изучить и сравнить влияние карведилола и атенолола на показатели суточного мониторинга артериального давления (АД), вазодилатирующую функцию эндотелия и показатели липидного обмена у больных артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследовано 65 пациентов в возрасте 35–70 лет с АГ. Больных распределили на две группы: 41 пациент принимал карведилол, 24 – атенолол. До назначения терапии и через 12 нед лечения всем больным определяли уровни общего холестерина и триглицеридов, проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Результаты. Влияние исследуемых препаратов на показатели СМАД оказались сопоставимыми (достоверно уменьшились среднесуточные значения систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового АД, частоты сокращений сердца, показатели индекса времени САД и ДАД, индекса площади для САД и ДАД. В отличие от атенолола, карведилол достоверно улучшил ЭЗВД плечевой артерии у больных АГ ($P=0,006$). Исследование эффективности сравниваемых препаратов продемонстрировало достоверное снижение индекса массы тела ($P=0,001$), уровня общего холестерина ($P<0,001$) и триглицеридов ($P=0,042$) у пациентов, принимавших карведилол, в то время как атенолол достоверного влияния на эти показатели не оказал.

Выводы. Лечение как карведилолом, так и атенололом у пациентов с АГ сопровождается достоверным снижением показателей СМАД. Карведилол достоверно улучшил ЭЗВД у больных АГ, тогда как прием атенолола не сопровождался динамикой эндотелийзависимого вазодилататорного ответа. 12-недельный прием карведилола, в отличие от атенолола, сопровождался достоверным снижением индекса массы тела, уровней общего холестерина и триглицеридов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, суточное мониторирование артериального давления, карведилол, атенолол.

The parameters of the 24 hours blood pressure monitoring, blood lipid spectrum, endothelial vasodilator function and body mass index in patients with arterial hypertension under treatment with carvedilol and atenolol

L.S. Vayda¹, N.V. Lozinska², M.V. Habriel², O.I. Gay³

¹ State Ambulatory Department of «Lviv Railway», Lviv, Ukraine

² Danylo Galycky Lviv National Medical University, Ukraine

³ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim – to compare influence of carvedilol and atenolol on diurnal blood pressure monitoring parameters, endothelial vasodilating function and lipid exchange in patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. 65 patients with arterial hypertension, median age 55 years, were distributed into 2 groups: 41 patients received carvedilol and 24 – atenolol. Before and after 12 weeks of the treatment we performed the following tests: total cholesterol and triglycerides, 24-hour blood pressure monitoring, endothelium dependent vasodilatation (EDVD).

Results. The comparable effect of both medications on parameters of blood pressure monitoring was found. In contrast to atenolol, carvedilol significantly improved endothelial-dependent vasodilation of brachial artery ($P=0.006$). The significant reduction of body mass index ($P=0.001$), levels of total cholesterol ($P<0.001$) and triglycerides ($P=0.042$) were revealed under treatment with carvedilol; at the same time, treatment with atenolol was not associated with significant changes of the mentioned parameters.

Conclusions. The treatment of patients with AH with carvedilol and atenolol is associated with statistically significant reduction of the indices of daily blood pressure monitoring. Carvedilol significantly improved EDVD in patients with AH, whereas the treatment with atenolol was not associated with positive dynamic of endothelium dependent vasodilatation. The treatment with carvedilol for 12 weeks was also associated with statistically significant reduction of body mass index, the levels of total cholesterol and triglycerides.

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, 24-hour blood pressure monitoring, carvedilol, atenolol.

УДК 616.127-005.4+616.132-089.168]-036.868

Оцінка якості життя в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та систолічною дисфункцією лівого шлуночка після аортокоронарного шунтування залежно від об'єму життєздатного міокарда

Б.М. Тодуров, О.В. Зеленчук, І.М. Кузьмич, Н.Б. Іванюк

ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, якість життя, низька фракція викиду, аортокоронарне шунтування, міокардіосцинтиграфія, життєздатний міокард

Ішемічна хвороба серця (ІХС) стійко утримує провідні позиції в структурі смертності та інвалідизації від серцево-судинних захворювань. Незважаючи на успіхи кардіологів у консервативному лікуванні цієї патології, хірургічний метод ревазуляризації на теперішній час привертає все більше уваги. Це відбувається не тільки через збільшення кількості пацієнтів зі стійкими до впливу консервативної терапії формами захворювання, а й через великі досягнення в кардіохірургії [1].

У багатьох дослідженнях показано, що аортокоронарне шунтування (АКШ) у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) ефективніше, ніж ізольоване медикаментозне лікування [1, 3–8, 12]. При цьому недостатньо уваги приділено оцінці самостійного й об'єктивного критерію ефективності проведеного лікування – якості життя пацієнтів [9, 10].

Мета роботи – оцінити клінічний стан та якість життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця і систолічною дисфункцією лівого шлуночка після ревазуляризації залежно від об'єму життєздатного міокарда.

Матеріал і методи

Протягом 2008–2012 рр. у ДУ «Інститут серця МОЗ України» пролікували 179 хворих на

ІХС із вираженою дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ $\leq 35\%$ за даними трансторакальної ехокардіографії). У 129 пацієнтів виконано ізольоване АКШ, 50 хворих отримували лише медикаментозне лікування. Всім хворим, крім стандартного протоколу дослідження, виконали міокардіосцинтиграфію в режимі однофотонної емісійної томографії з комп'ютерною томографією (ОФЕКТ/КТ) з використанням радіологічного фармацевтичного препарату ^{99m}Tc -MIBI (технецій-99m-метоксіізобутилізонітрил) для встановлення об'єму життєздатного міокарда. Пацієнтів розділили на три групи: I – 105 хворих, яким виконували АКШ і в яких об'єм життєздатного міокарда становив 30% і більше, II – 24 хворих, яким виконували АКШ і в яких об'єм життєздатного міокарда був менше 30%, III (контрольна) – 50 хворих, які отримували тільки медикаментозне лікування. У дослідження не залучали осіб з аневризмами ЛШ, патологією клапанів серця. Пацієнти досліджуваних груп за загальними характеристиками достовірно не відрізнялися (табл. 1).

Клінічний стан хворих оцінювали в динаміці під час перебування в стаціонарі. Визначали функціональний клас (ФК) стенокардії (за ССС) та ФК серцевої недостатності (СН) за NYHA. Післяопераційний стан хворих оцінювали перед

Таблиця 1
Загальна характеристика пацієнтів до ревазуляризації

Показник	Величина показника		
	I група (n=105)	II група (n=24)	III група (n=50)
Вік, роки	62,2±6,2	63,0±5,9	62,9±9,4
ФК за NYHA	3,3±0,5	3,6±0,5	3,4±0,5
ФВ ЛШ, %	32,7±3,0	29,6±4,4	28,0±5,8
КДО ЛШ, мл	179,1±3,4	201,3±7,5	191,2±6,2
КДІ ЛШ, мл/м ²	92,4±1,7	99,7±3,8	98,0±3,6
СІ, л/(хв · м ²)	2,1±0,2	2,0±0,2	2,0±0,3
	Частота виявлення, абс. (%)		
Інфаркт міокарда	88 (83,8 %)	19 (79,2 %)	40 (80 %)
Артеріальна гіпертензія	98 (93,3 %)	23 (95,8 %)	40 (80 %)
Цереброваскулярні випадки	15 (14,3 %)	3 (12,5 %)	8 (16 %)
Цукровий діабет	32 (30,5 %)	11 (45,8 %)	12 (24 %)
Атеросклероз периферичних артерій	26 (24,8 %)	8 (33,3 %)	13 (26 %)
ХОЗЛ	9 (8,6 %)	6 (25 %)	4 (8 %)
Захворювання нирок	24 (22,9 %)	8 (33,3 %)	15 (30 %)

Примітка. КДО – кінцеводіастолічний об'єм, КДІ – кінцеводіастолічний індекс, СІ – серцевий індекс, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

випускуванням зі стаціонару, через 1 рік та 3 роки після операції і порівнювали з показниками перед оперативним втручанням.

Отримані дані оброблено за допомогою програм Microsoft Excel та MedCalc. Для оцінки достовірності різниці середніх величин застосували критерій Стюдента. Дослідження якості життя проводили з використанням опитувальника SF-36v2 (Short form 36 Health Status Survey

Version 2), який дозволяє оцінити суб'єктивну задоволеність пацієнта своїм фізичним, психічним та соціальним функціонуванням. При цьому вищий бал, отриманий при обробці даних, відповідає вищому рівню якості життя.

Результати та їх обговорення

Госпітальна летальність у загальній когорті становила 3,1 % (4 пацієнти). В I групі на госпітальному етапі помер 1 хворий (госпітальна летальність – 0,95 %), у II групі померли 3 пацієнти (госпітальна летальність – 12,5 %).

Відзначено достовірне поліпшення стану хворих I групи (рис. 1А). Якщо до операції більшість осіб мали симптоми стенокардії (103 (98,1 %) пацієнти, з них 77 (74,8 %) пацієнтів – III–IV ФК та 11 (10,7 %) – нестабільну стенокардію), то в ранній післяопераційний період у 68 (65,4 %) хворих не було симптомів стенокардії, у 30 (28,8 %) хворих реєстрували стенокардію I ФК, у 6 (5,8 %) – II ФК. Пацієнтів з III–IV ФК не було. У 10 (9,5 %) осіб відбулося підвищення на один ФК, у 33 (31,4 %) – на два ФК, у 57 (54,4 %) – на три або чотири ФК. Тільки у 4 (3,8 %) пацієнтів не було ніяких змін, причому 2 (1,9 %) з них не мали симптомів стенокардії до операції. У середньому ФК за CSS зріс з 2,92±0,1 до 0,40±0,06 (P<0,05).

Аналіз даних через 1 та 3 роки після оперативного втручання в I групі встановив стабільність результатів. Через 1 рік 62 (60,8 %) хворих були без симптомів стенокардії, 33 (32,3 %) – мали стенокардію I ФК. Тільки один (1 %) пацієнт повернувся в III ФК. Хворих з IV ФК не було. Середнє значення ФК залишилося майже без

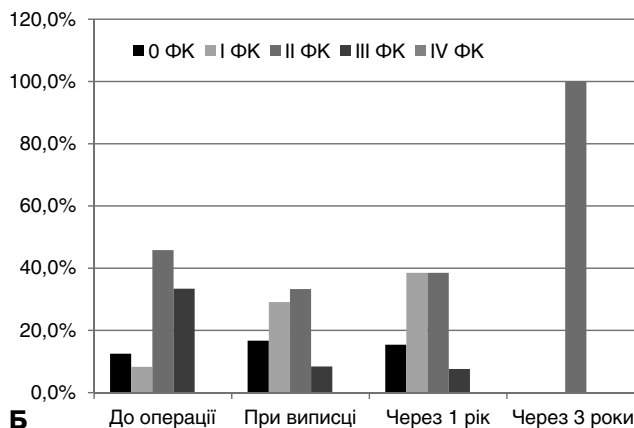
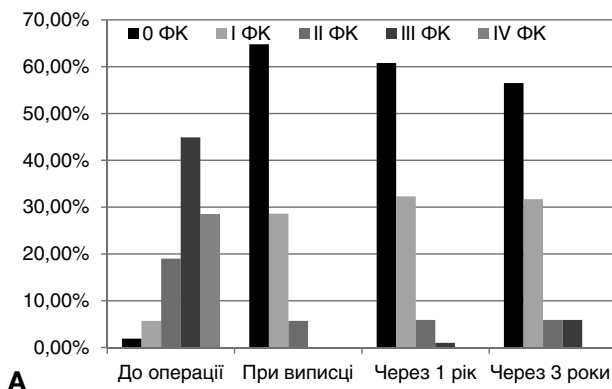


Рис. 1. Динаміка функціонального класу стенокардії за CSS у пацієнтів I (А) і II (Б) груп.

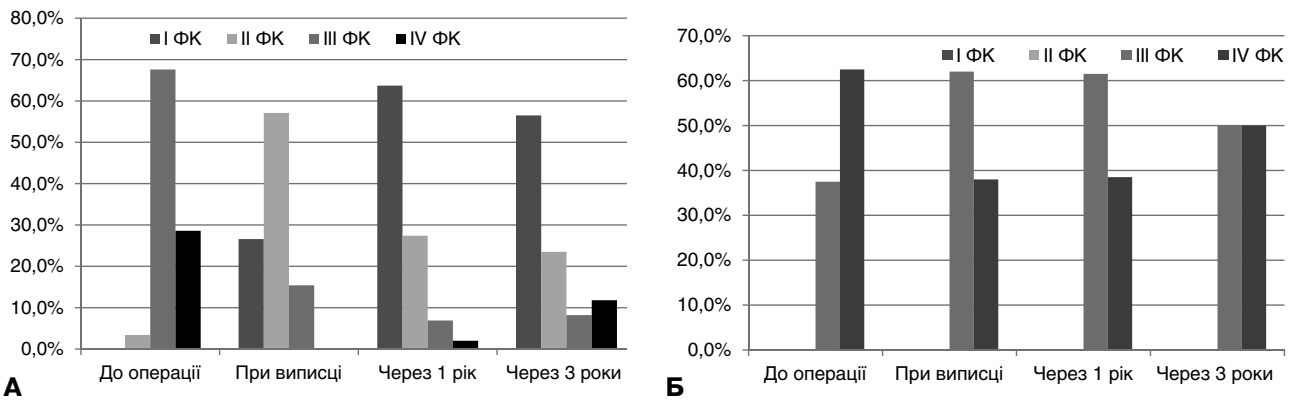


Рис. 2. Динаміка функціонального класу серцевої недостатності за NYHA у пацієнтів I (А) і II (Б) груп.

змін ($0,47 \pm 0,07$). Через три роки без симптомів стенокардії були 48 (56,5 %) хворих, зі стенокардією I–II ФК – 32 (37,6 %) пацієнти. Осіб з IV ФК не було. За цей період померли 17 (16,7 %) хворих. Середнє значення ФК за CCS незначно зменшилося до $0,60 \pm 0,09$.

У пацієнтів II групи ФК за CSS через 1 рік після операції порівняно з доопераційним змінився з $2,0 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,2$. Більшість (77 %) хворих мали I–II ФК. Через три роки в II групі залишилося тільки 2 хворих. Обидва мали II ФК (рис. 1Б).

Результати аналізу стану пацієнтів I групи за ФК за NYHA до оперативного втручання та протягом трьох років свідчили про ефективність хірургічного лікування (рис. 2А). Якщо більшість (96,2 %) хворих до операції мали III–IV ФК, то в ранній післяопераційний період – I–II ФК (83,7 %), через 1 рік – I–II ФК (91,1 %) і через три роки також I–II ФК (80 %). Середнє значення ФК достовірно зросло з $3,20 \pm 0,05$ до $1,90 \pm 0,06$ ($P < 0,05$) одразу ж після операції і залишалося стабільним протягом трьох років з деякою позитивною динамікою. Через 1 рік середнє значення ФК у I групі становило $1,50 \pm 0,07$, а через 3 роки – $1,7 \pm 0,1$.

У II групі всі хворі до оперативного втручання і після нього мали III–IV ФК за NYHA (рис. 2Б). Середнє значення ФК зросло в ранній післяопераційний період з $3,6 \pm 0,1$ до $3,4 \pm 0,1$ ($P > 0,05$). Через 1 рік середнє значення ФК становило $3,4 \pm 0,1$, а через три роки – $3,5 \pm 0,5$. Симптоми СН у хворих II групи достовірно не змінилися. Отже, за допомогою АКШ у хворих без достатнього об'єму життєздатного міокарда (менше 30 %) клінічного ефекту не досягли.

Однорічна виживаність була кращою в пацієнтів I групи – 97,1 %. Пацієнти II групи мали найнижчу виживаність упродовж року – 54,2 %, а хворі III групи – 62,0 %.

При порівнянні трирічної виживаності пацієнтів I, II та III груп виявлено, що вона значно вища у хворих, яким було виконано АКШ, але за умови наявності > 30 % життєздатного міокарда, і сягає 81,0 % ($P < 0,001$). Пацієнти II групи мали найнижчу виживаність, незважаючи на проведення хірургічне лікування, – 8,3 %.

У хворих, які отримували лише медикаментозне лікування, також була низькою виживаність упродовж 3 років – 22 % (рис. 3).

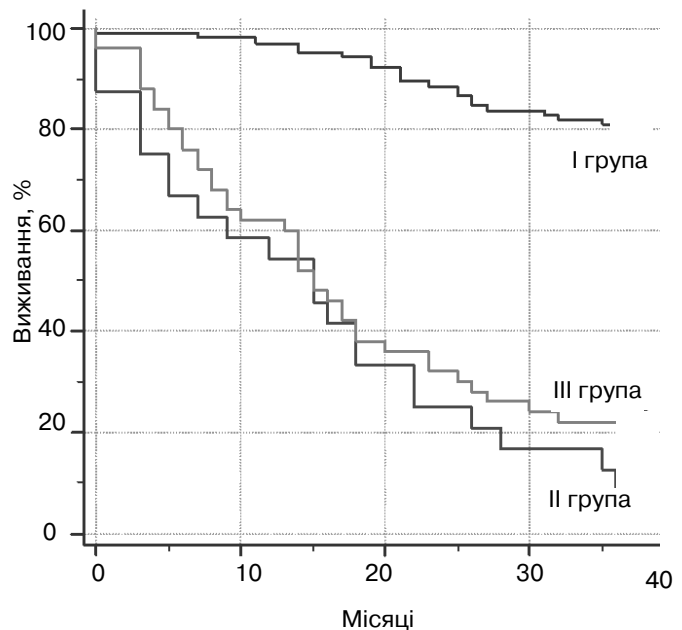


Рис. 3. Виживання хворих на ІХС з різним об'ємом життєздатного міокарда.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників якості життя у хворих у віддалений період, бали

Показник	I група (n=25)	II група (n=6)	III група (n=15)
Фізичне функціонування	73,8	15	25,7
Фізичне обмеження рольових функцій	79	29,2	45
Інтенсивність болю	91,7	31,5	34,3
Загальний стан здоров'я	69,5	5	20,6
Життєва активність	72,4	7,5	33
Соціальне функціонування	77,5	18,8	37,5
Емоційне обмеження рольових функцій	68	33,3	33,3
Психічне здоров'я	68,3	34	45,6

Якість життя оцінювали один раз у віддалені терміни (24 і більше місяців після операції). Перша група – 25 хворих з об'ємом життєздатного міокарда більше 30 %, яким здійснено ревазуляризацію, друга група – 6 пацієнтів з об'ємом життєздатного міокарда менше ніж 30 % і яким виконали АКШ, і третя група – 15 хворих, які отримували консервативне лікування.

Порівняльний аналіз отриманих даних (табл. 2) свідчить про те, що у віддалені терміни після ревазуляризації якість життя асоціювалася з достовірно ($P < 0,05$) кращими показниками у хворих на ІХС з наявністю життєздатного міокарда більше 30 %. Всупереч цьому у хворих без достатньої кількості життєздатного міокарда (менше 30 %) після оперативного втручання якість життя була нижчою, навіть порівняно з групою пацієнтів, які лікувалися консервативно.

Висновки

1. Якість життя у хворих на ішемічну хворобу серця з вираженою дисфункцією лівого шлуночка з об'ємом життєздатного міокарда більше 30 %, яким виконано аортокоронарне шунтування, у віддалений період достовірно краща, ніж у пацієнтів з об'ємом життєздатного міокарда менше 30 %, і вища, ніж у хворих, які отримували тільки медикаментозне лікування.

2. Якість життя пацієнтів з вираженою дисфункцією лівого шлуночка і об'ємом жит-

тєздатного міокарда менше 30 %, яким виконано ревазуляризацію, достовірно нижча, ніж у хворих, які отримували лише медикаментозне лікування.

3. Клінічний стан хворих на ішемічну хворобу серця з вираженою дисфункцією лівого шлуночка та об'ємом життєздатного міокарда більше 30 % достовірно кращий у віддалений період після ревазуляризації, ніж у пацієнтів з об'ємом життєздатного міокарда менше 30 %.

Література

1. Alderman E.L., Fisher L.D. et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS) // *Circulation*. – 1983. – Vol. 68, N 4. – P. 785–795.
2. Christakis G.T., Weisel R.D. et al. Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function. *Cardiovascular Surgeons of the University of Toronto* // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992. – Vol. 103, N 6. – P. 1083–1091.
3. Di Carli M.F., Maddahi J. et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 116, N 6. – P. 997–1004.
4. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery) // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 340–437.
5. Filsoufi F., Jouan J. et al. Results and predictors of early and late outcome of coronary artery bypass graft surgery in patients with ejection fraction less than 20 % // *Arch. Cardiovasc. Diseases*. – 2008. – Vol. 101, N 9. – P. 547–556.
6. Hamad M.A.S., van Straten A.H.M. et al. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population // *J. Cardiothoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 26, N 1. – P. 9–15.
7. Passamani E., Davis K.B. et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction // *New Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312, N 26. – P. 1665–1671.
8. Scott S.M., Deupree R.H. et al. Study of unstable angina. 10-year results show duration of surgical advantage for patients with impaired ejection fraction // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90, N 2. – P. 120–123.
9. Spertus J.A., Winder J.A., Dewburst T.A. et al. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 78, N 2. – P. 1240–1244.
10. Spertus J.A., Winder J.A., Dewburst T.A. et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire a new functional status measure for coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 78, N 2. – P. 333–341.
11. Topkara V.K., Cheema F.H., Kesavaramanujam S. et al. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 344–350.
12. Zubiato P., Kay J.H. Myocardial revascularization for the patient with drastic impairment of function of the left ventricle // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1977. – Vol. 73, N 1. – P. 84–86.

Надійшла 19.04.2015 р.

Оценка качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка после аортокоронарного шунтирования в зависимости от объема жизнеспособного миокарда

Б.М. Тодуров, О.В. Зеленчук, И.Н. Кузьмич, Н.Б. Иванюк

ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

Цель работы – оценить клиническое состояние и качество жизни больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с систолической дисфункцией левого желудочка после реваскуляризации в зависимости от объема жизнеспособного миокарда.

Материал и методы. Пролечено 179 больных ИБС с выраженной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$). У 129 пациентов выполнено изолированное аортокоронарное шунтирование, 50 больных получили только медикаментозное лечение. Пациенты были разделены на три группы: I ($n=105$) – больные, которым выполнено АКШ и у которых объем жизнеспособного миокарда составил 30% и более, II ($n=24$) – больные, которым выполнено АКШ и у которых объем жизнеспособного миокарда составил меньше 30% по данным миокардиосцинтиграфии, III (контрольная, $n=50$) – больные, получавшие только медикаментозное лечение.

Результаты. Госпитальная летальность в общей когорте пациентов составила $3,1\%$: в I группе – $0,95\%$, во II группе – $12,5\%$. Среднее значение ФК по NYHA у лиц I группы достоверно возросло с $3,20 \pm 0,05$ до $1,90 \pm 0,06$ ($P < 0,05$) сразу же после операции и оставалось стабильным на протяжении трех лет с некоторой положительной динамикой. Через 1 год среднее значение ФК в I группе составило $1,50 \pm 0,07$, а через три года – $1,7 \pm 0,1$. Во II группе достоверных изменений не произошло. ФК по NYHA вырос в ранний послеоперационный период с $3,6 \pm 0,1$ до $3,4 \pm 0,1$, $P > 0,05$. Через 1 год среднее значение ФК – $3,4 \pm 0,1$, а через три года – $3,5 \pm 0,5$. Трехлетняя выживаемость пациентов I, II и III групп составила соответственно $81,0$; $8,3$ и 22% ($P < 0,001$). В отдаленные сроки после реваскуляризации качество жизни ассоциировалась с лучшими показателями ($P < 0,05$) у больных ИБС с объемом жизнеспособного миокарда более 30% . Вопреки этому у больных без достаточного количества жизнеспособного миокарда (менее 30%) после оперативного вмешательства качество жизни было ниже, даже по сравнению с группой пациентов, которые лечились консервативно.

Вывод. В отдаленный период после реваскуляризации клиническое состояние и качество жизни больных ишемической болезнью сердца с тяжелой дисфункцией левого желудочка и объемом жизнеспособного миокарда более 30% достоверно лучше, чем у больных с объемом жизнеспособного миокарда меньше 30% .

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, качество жизни, низкая фракция выброса, аортокоронарное шунтирование, миокардиосцинтиграфия, жизнеспособный миокард.

Evaluation of quality of life in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction after coronary bypass surgery depending on the quantity of the viable myocardium

В.М. Тодуров, О.В. Зеленчук, И.М. Кузьмич, Н.Б. Иванюк

Heart Institute, Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to assess quality of life and clinical status of patients with coronary artery disease (CAD) with left ventricular systolic dysfunction after revascularization, depending on the quantity of viable myocardium.

Material and methods. 179 patients with coronary heart disease with severe left ventricular dysfunction ($LVEF \leq 35\%$) have been included. Isolated coronary artery bypass surgery was performed in 129 patients; 50 patients received only medical treatment. Patients were divided into three groups. The first group included 105 patients who had 30% or more of viable myocardium, the second group – 24 patients who had viable myocardium was less than 30% according to SPECT. The third group (control) consisted of 50 patients who received only medical treatment.

Results. Hospital mortality in the overall cohort was 3.1% . In group I hospital mortality was 0.95% , in group II – 12.5% . In group I mean NYHA functional class (FC) significantly improved from 3.20 ± 0.05 to 1.90 ± 0.06 ($P < 0.05$) immediately after surgery and remained stable for three years. After 1 year, the mean value of FC in Group I was 1.50 ± 0.07 , three years later – 1.7 ± 0.1 . In group II NYHA FC improved in the early postoperative period from 3.6 ± 0.1 to 3.4 ± 0.1 , $P > 0.05$. After 1 year, the mean value FC – 3.4 ± 0.1 , and three years later – 3.5 ± 0.5 . Three-year survival of patients I, II and control groups was, respectively, 81.0% , 8.3% and 22% ($P < 0.001$). In later periods after revascularization quality of life was associated with better performance ($P < 0.05$) in patients with myocardial viability 30% and more. On the contrary, the patients without enough viable myocardium (less than 30%) after surgery had lower quality of life, even compared to patients treated conservatively.

Conclusion. The clinical status and quality of life was significantly better in patients with coronary heart disease with severe left ventricular dysfunction in the remote period after revascularization if quantity of viable myocardium was 30% and more than if viable myocardium was below 30% .

Key words: ischemic heart disease, low ejection fraction, coronary artery bypass surgery, myocardial scintigraphy, viable myocardium.

УДК 616.127–005.8+616.124.2+577.175.1

Структурно-функциональные изменения левого желудочка сердца и уровень альдостерона в крови у больных в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда

Л.Н. Бабий, Н.П. Строганова, С.Ю. Савицкий, У.Ю. Остапчук

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, левый желудочек, структурно-функциональные изменения, альдостерон

Роль активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в процессе адаптации работы сердца в острый период инфаркта миокарда (ИМ) изучена достаточно глубоко [3, 5, 8, 12, 16]. Увеличение концентрации ангиотензина и альдостерона, действующих независимо и потенцирующих друг друга, обуславливает повышение периферического сопротивления сосудов (поддержание уровня артериального давления (АД)), увеличение напряжения, развиваемого миокардом (поддержание сердечного выброса). Особое внимание уделяют альдостерону, который стимулирует биосинтез и накопление коллагена 1-го и 3-го типа фибробластами, что ведет к развитию репаративного фиброза и замещению зоны некроза рубцовой тканью [2, 8, 10, 12, 18]. Получены доказательства отрицательного влияния длительного повышения уровня альдостерона в крови на течение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности постинфарктный период, и развитие сердечной недостаточности (СН) [1, 2, 4, 19, 23]. Исследованию взаимосвязи уровня альдостерона в крови с показателями функционального состояния сердца у больных в отдаленные сроки после перенесенного ИМ уделяют значительно меньше внимания, несмотря на то, что именно изменения показателей структурно-функциональной перестройки сердца у больных, перенесших ИМ,

являются предикторами возникновения осложнений в отдаленный период заболевания.

Цель работы – изучить взаимосвязь между уровнем альдостерона в крови и структурно-функциональными изменениями левого желудочка сердца у больных в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда.

Материал и методы

В исследование включены 66 больных (62 мужчины и 4 женщины) в возрасте 20–70 лет (в среднем $55,2 \pm 1,6$ года), перенесших ИМ с зубцом Q и проходивших восстановительное лечение и наблюдение в течение 2 лет в ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско». Пациенты получали медикаментозную терапию (β -адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, статины).

У 47 больных выявили артериальную гипертензию в анамнезе (АГ). Все последующие обследования проводили при контролируемом АД.

Уровень альдостерона в периферической крови, взятой утром натощак в положении больного сидя, определяли с использованием наборов для радиоиммунного микроанализа (Immunotech, Франция). Для определения рефе-

Бабій Ліана Миколаївна, д. мед. н., проф., провід. наук. співр.
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: liana_babiy@ukr.net

рентных значений исследован уровень альдостерона в крови практически здоровых добровольцев (n=20).

Всем больным проведена эхокардиография на ультразвуковом сканере Medison SAA 9900 (Южная Корея). Измеряли конечнодиастолический, конечносистолический размеры левого желудочка сердца (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу, рассчитывали основные показатели внутрисердечной гемодинамики – функциональные объемы ЛЖ (конечнодиастолический – КДО, конечносистолический – КСО, ударный – УО), фракцию выброса (ФВ) по Симпсону (1989). В качестве нормативных показателей использовали значения нормы по Симпсону. Рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ) и показатели функционального состояния миокарда ЛЖ – индекс сократительной функции (ИСФ) ЛЖ, определяемый как отношение УО к КСО и характеризующий способность кардиомиоцитов к сокращению и развитию напряжения, индекс остаточного резерва миокарда ЛЖ (ИОМР), определяемого как отношение КСО к КДО и характеризующего степень реализации сократительного резерва миокарда. Для характеристики диастолической функции ЛЖ определяли пик Е – максимальную скорость раннего диастолического потока, пик А – максимальную скорость диастолического потока во время систолы предсердия, их отношение – Е/А, характеризующее жесткость полости ЛЖ, время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления раннего диастолического потока (DT).

На основании клинико-анамнестических данных и результатов определения ФВ сформированы следующие группы больных:

1-я (n=19) – больные с сохраненными систолической (ФВ больше 50 %) и насосной (УО больше 55 мл) функциями ЛЖ без АГ в анамнезе;

2-я (n=31) – больные с сохраненными систолической и насосной функциями ЛЖ и АГ в анамнезе;

3-я (n=16) – больные со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ меньше 45 %). У всех больных этой группы выявили АГ в анамнезе.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Statistica (t-коэффициент Стьюдента, корреляционный анализ с определением коэффициента Пирсона).

Результаты и их обсуждение

Уровень альдостерона в крови у больных в поздние сроки после перенесенного ИМ колебался в широких пределах от нормального (не превышающего 65–75 пг/мл) до значительно (в 1,5–2,5 раза) превышающего верхнюю границу нормы. У части больных уровень альдостерона в крови находился на верхней границе нормы (15,0–115,0 пг/мл), но превышал 80 пг/мл. По аналогии с термином «нормальное высокое АД» (130/80 мм рт. ст.) этот уровень альдостерона в крови обозначаем как «нормальный высокий».

Нормальный уровень альдостерона в крови в поздние сроки после перенесенного ИМ отметили у 23 (34,8 %) больных, нормальный высокий – у 12 (18,2 %). Повышенный уровень альдостерона в крови отметили у 31 (47,0 %) пациента, что можно рассматривать как прямое доказательство развития вторичного альдостеронизма.

Учитывая значительные индивидуальные колебания уровня альдостерона в крови больных, в 1-й и 2-й группах выделены подгруппы (рис. 1).

В 1-й группе выделены две подгруппы: 1А (n=11) – пациенты с нормальным уровнем альдостерона в крови; 1Б (n=8) – с нормальным высоким уровнем альдостерона в крови.

Во 2-й группе выделены три подгруппы: 2А (n=12) – больные с нормальным уровнем альдостерона в крови; 2Б (n=4) – с нормальным высоким уровнем альдостерона в крови; 2В (n=15) – с высоким уровнем альдостерона в крови.

В 3-й группе (n=16) у всех больных зарегистрирован высокий уровень альдостерона в крови.

Для определения вклада повышенного уровня альдостерона в крови в формирование систолической функции ЛЖ у больных через 2 года после перенесенного ИМ проведен сопоставительный анализ индивидуальных данных, характеризующих направленность и степень изменений показателей внутрисердечной гемодинамики и функционального состояния миокарда ЛЖ, наличие и степень выраженности гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) с уровнем альдостерона в крови (таблица).

У больных подгруппы 1А (без АГ в анамнезе, с сохраненными систолической и насосной функциями ЛЖ) нормальный уровень альдостерона в крови сочетался с нормальными величинами

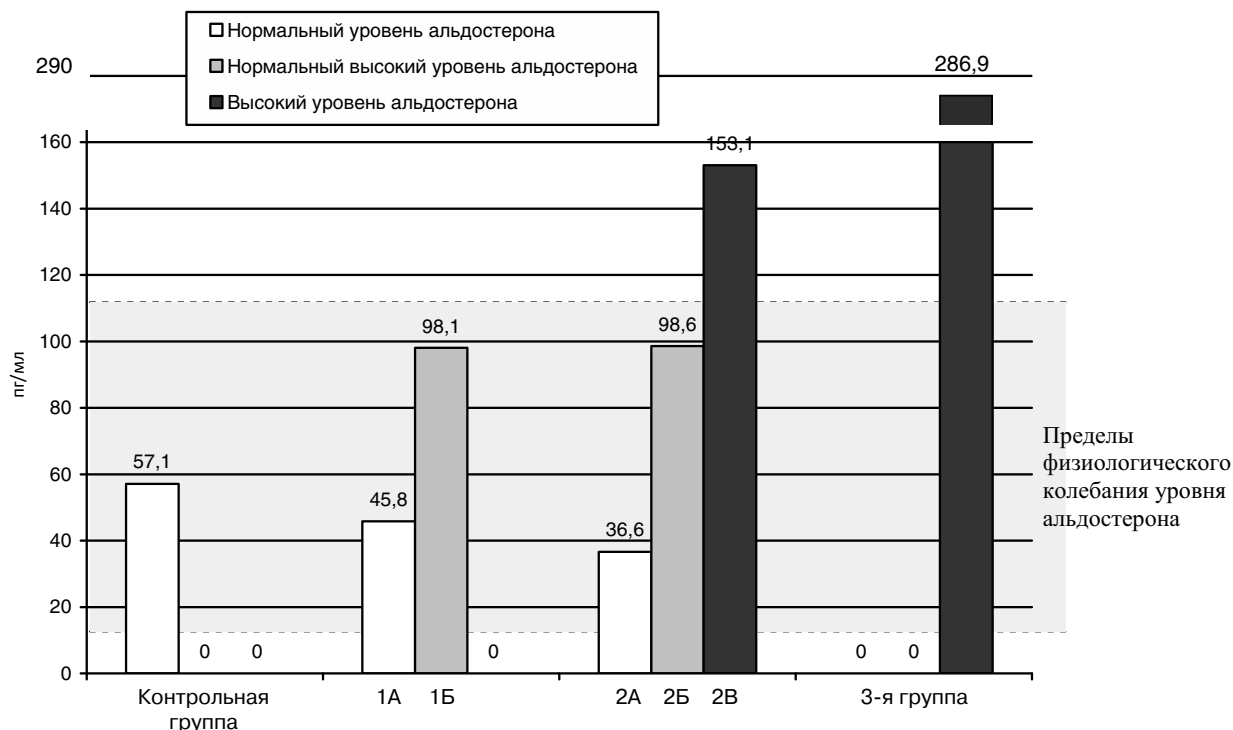


Рис. 1. Уровень альдостерона в крови больных через 2 года после перенесенного инфаркта миокарда. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в норме ($P<0,01$); ° – у больных подгрупп 1А и 2А ($P<0,01$); Δ – у больных подгруппы 2В ($P<0,01$).

нами функциональных объемов ЛЖ, ИММ, ТМЖП, ТЗС ЛЖ и показателей функционального состояния миокарда (ИСФ, ИОМР)

У больных подгруппы 1Б (с сохраненными систолической и насосной функциями ЛЖ) нормальный высокий уровень альдостерона в крови сочетался с умеренно выраженным увеличением КДО (на 13,5%), КСО (на 14,4%), с уменьше-

нием ИСФ (на 29,4%) и увеличением ИОМР (на 21,9%). Увеличение ИММ ЛЖ на 29,6% обусловлено увеличением ТМЖП (на 30,2%) и ТЗС (на 27,5%) ЛЖ, которые по средним данным статистически достоверно превышают таковые у больных в подгруппе 1А.

У больных подгруппы 2А с АГ в анамнезе, с сохраненными систолической и насосной функ-

Таблица

Показатели внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда левого желудочка сердца и уровень альдостерона в крови у больных через 2 года после перенесенного инфаркта миокарда

Показатель	Величина показателя ($M \pm m$) в группах больных					
	1-й (n=19)		2-й (n=31)			3-й (n=16)
	А (n=11)	Б (n=8)	А (n=12)	Б (n=4)	В (n=15)	
ФВ ЛЖ, %	55,9±3,7	55,6±4,5	53,9±4,5	53,5±3,5	52,2±3,1	40,2±2,7*
КДО ЛЖ, мл	110,0±6,5	124,9±4,2*	128,8±3,6*°	145,9±4,2*°	146,9±5,7*°	145,9±2,9*
КСО ЛЖ, мл	48,5±3,2	55,5±5,1*	62,2±4,4*	65,6±3,6*	73,1±5,3*°	76,4±3,7*
УО ЛЖ, мл	61,3±4,8	60,4±4,8	69,4±4,6	74,0±3,8	73,8±5,6	59,8±3,7
ИСФ ЛЖ	1,43±0,03	1,01±0,02*	1,45±0,05	0,98±0,02*°	0,93±0,04*°	0,87±0,05*
ИОМР ЛЖ	0,41±0,03	0,50±0,04	0,48±0,01	0,50±0,04	0,54±0,02*	0,65±0,05*
ИММ, г/м ²	98,0±4,6	127,0±4,3*	128,2±6,5*	138,8±6,2*	154,7±7,4*°	152,0±6,8*
ТМЖП, см	0,86±0,04	1,12±0,04*	1,08±0,06*	1,38±0,04*°	1,41±0,03*°	1,34±0,07*
ТЗС ЛЖ, см	0,80±0,04	1,02±0,04	0,98±0,06	1,28±0,04*	1,36±0,04*°	1,32±0,11*
Альдостерон, пг/мл	45,8±7,6	98,1±5,9*	36,6±3,3	98,6±4,1*	152,1±5,6*°	286,6±11,8*

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в норме ($P<0,05-0,01$); ° – у больных подгруппы 1Б ($P<0,05-0,01$).

циями ЛЖ нормальный уровень альдостерона в крови сочетался с умеренным увеличением КДО (на 17,1 %) и КСО (на 28,4 %) по сравнению с таковыми в норме, ИСФ соответствовал норме, для ИОМР выявлена тенденция к увеличению (на 17,1 %). Возрастание ИММ ЛЖ на 30,9 % обусловлено увеличением КДО, ТМЖП (на 25,6 %) и ТЗС ЛЖ (на 22,1 %), что, по-видимому, связано не столько с поздним постинфарктным изменением структуры стенки ЛЖ, сколько с наличием у этих больных АГ в анамнезе.

У больных подгруппы 2Б с АГ, с сохраненными систолической и насосной функциями ЛЖ нормальный высокий уровень альдостерона в крови сочетался с достоверным увеличением КДО (на 32,5 %), КСО (на 35,3 %) выраженным в большей степени, чем у больных подгруппы 2А. При этом отметили достоверное уменьшение ИСФ (на 31,5 %) как по сравнению с нормой, так и с таковым у больных подгруппы 1Б, что сочеталось с тенденцией к некоторому увеличению ИОМР (на 21,9 %). Выявленное значительное увеличение ИММ (на 41,6 %) обусловлено как увеличением КДО, так и выраженным увеличением ТМЖП (на 63,5 %) и ТЗС (на 60,0 %), что превышает приросты этих показателей у больных подгруппы 2А.

У больных подгруппы 2В с АГ, с сохраненными систолической и насосной функциями ЛЖ уровень альдостерона в крови статистически достоверно превышал верхнюю границу нормы и таковой у больных 1-й группы, подгрупп 2А и 2Б. Постинфарктная дилатация полости ЛЖ (увеличение КДО на 33,5 %) сопоставима с таковой у больных подгруппы 2Б, в то время как увеличение КСО (на 50,7 %) превышает таковое у больных подгруппы 2Б. Увеличение ТМЖП (на 41,9 %) и ТЗС (на 65,0 %) ЛЖ выражены в той же мере, что и у больных подгруппы 2Б, но при этом отметили, что ИММ ЛЖ увеличен в большей мере (на 57,8 %), чем у больных подгруппы 2Б. Снижение ИСФ (на 34,9 %) выражено в той же мере, что и у больных подгруппы 2Б, но сочетается со статистически значимым увеличением ИОМР (на 31,7 %).

У больных 3-й группы с АГ в анамнезе, со снижением систолической функции ЛЖ, уровень альдостерона в крови превышал нормальный уровень в 2–2,5 раза. У этих больных наблюдали значительные изменения показателей – снижение ФВ, статистически достоверное увеличение КДО (на 32,6 %), КСО (на 57,5 %), ИММ ЛЖ (на

55,5 %), сочетающиеся с увеличением ТМЖП (41,8 %), ТЗС ЛЖ (на 68,0 %). При этом если увеличение КДО, ИММ ЛЖ, ТМЖП ЛЖ и ТЗС ЛЖ выражено в той же мере, что и у больных подгруппы 2В, то КСО (на 57,5 %) и ИОМР (58,5 %) превышают таковые у больных подгруппы 2В, ИСФ статистически достоверно уменьшен по сравнению с таковым у всех больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Следует отметить, что УО у всех обследованных находился в пределах нормы, лишь у больных 3-й группы отметили тенденцию к уменьшению УО, не достигающую по средним данным уровня статистической значимости.

Общепризнано представление о влиянии длительного повышения АД (АГ в анамнезе) и повышенного уровня альдостерона в крови на структуру миокарда ЛЖ – развитие ГЛЖ [2, 12, 20, 23].

Одним из основных факторов компенсации, обеспечивающим адекватный уровень систолической функции ЛЖ в отдаленные сроки после перенесенного ИМ, является ГЛЖ (ГЛЖ диагностируют при величине ИММ выше 115 г/м²). Степень ГЛЖ у обследованных больных нарастает от подгруппы 1Б (прирост ИММ 24,6 %) через величины ИММ у больных подгрупп 2А и 2Б (прирост ИММ 30,9 и 41,6 % соответственно) до больных подгруппы 2В и 3-й группы (57,8 и 55,1 % соответственно). По мере нарастания ИММ увеличивается степень снижения ИСФ (от 23,4 % в подгруппе 1Б, до 31,5–34,9 % у больных подгрупп 2Б и 2В, до 39,3 % у пациентов 3-й группы). Важно отметить, что при этом степень изменения ИОМР в подгруппах 1Б, 2А и 2Б примерно одинаковая (17,1–21,9 %), у больных подгруппы 2В возрастает до 31,2 %, у больных 3-й группы – до 58,5 %. Приведенные данные свидетельствуют о том, что не столько степень ГЛЖ является фактором сохранения систолической функции ЛЖ, сколько функциональное состояние гипертрофированного миокарда.

Анализ данных, полученных при обследовании больных, перенесших ИМ, с АГ в анамнезе позволяет сделать вывод о дополнительном вкладе повышенного уровня альдостерона в крови в процесс формирования ГЛЖ и определение уровня систолической и насосной функции ЛЖ. Если у больных подгруппы 2А (АГ в анамнезе и нормальный уровень альдостерона в крови) увеличение ИММ выражено умеренно и сочетается с некоторым увеличением КДО, КСО,

ТМЖП, ТЗС ЛЖ, а показатели функционального состояния миокарда ЛЖ (ИСФ и ИОМР) у них не претерпевают изменений, то у больных подгруппы 2Б (АГ в анамнезе и нормальный высокий уровень альдостерона в крови) отмеченные изменения показателей внутрисердечной гемодинамики и структуры стенки ЛЖ (ГЛЖ) выражены в большей степени, чем у больных подгруппы 2А, и сочетаются со статистически достоверным уменьшением ИСФ, характеризующего сократительную функцию миокарда ЛЖ, ИОМР при этом сохраняется в пределах физиологических колебаний. У больных подгруппы 2В (высокий уровень альдостерона в крови) наблюдали дальнейшее усугубление отмеченных изменений показателей как внутрисердечной гемодинамики, так и функционального состояния миокарда ЛЖ (уменьшение ИСФ в сочетании с увеличением ИОМР). У больных 3-й группы, у которых ИМ возник на фоне АГ и вызванных повышенным уровнем АД изменений структуры стенки ЛЖ, неблагоприятное сочетание наличия АГ и развития вторичного гиперальдостеронизма обусловило развитие СН.

Для подтверждения взаимосвязи между уровнем альдостерона в крови и основными показателями функционального состояния ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ, через два года от начала заболевания осуществлен корреляционный анализ. Отмечена высокая положительная корреляционная связь уровня альдостерона в крови с КДО ($r=0,47$), КСО ($r=0,57$), ИММ ($r=0,42$), ИОМР ($r=0,35$), и высокая отрицательная связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,50$) и ИСФ ($r=-0,67$).

Нарушение диастолической функции ЛЖ у больных в поздние сроки после перенесенного ИМ характеризовалось изменением одного или различным сочетанием изменений нескольких показателей: уменьшением Е/А или его псевдонормализацией, обусловленной соответствующими изменениями пиков Е и А, укорочением или чаще удлинением IVRT, увеличением DT. Многообразие выявленных изменений показателей диастолической функции ЛЖ у больных, перенесших ИМ, в отдаленные сроки от начала заболевания объясняется наличием нескольких факторов, оказывающих влияние на нее, – ишемия миокарда при хронической ишемической болезни сердца, наличие ГЛЖ, обусловленной как АГ, так и структурными изменениями стенки ЛЖ, связанными с перенесенным ИМ, повышенным уровнем альдостерона в крови и различны-

ми сочетаниями этих факторов у каждого конкретного больного. В связи с этим наличие и степень нарушения диастолической функции ЛЖ у больных, перенесших ИМ, оценить трудно, если вообще возможно, связать с одним из перечисленных факторов не представляется возможным.

Изложенное позволяет считать, что повышение уровня альдостерона в крови у больных в отдаленные сроки после перенесенного ИМ оказывает существенное негативное влияние на функциональное состояние ЛЖ.

Многообразие выявленных изменений внутрисердечной гемодинамики и функционального состояния миокарда ЛЖ у больных в отдаленные сроки после перенесенного ИМ определяется прямым и опосредованным влиянием альдостерона на миокард (рис. 2).

Альдостерон – минералокортикоидный гормон, синтезируемый корой надпочечников (преимущественно в зона glomerulosa) [6, 15]. Синтез альдостерона также осуществляется на мембранном уровне некоторых тканей, в частности кардиомиоцитах. Высказывают мнение, что именно синтезированный и фиксированный к мембранным минералокортикоидным рецепторам альдостерон оказывает существенное влияние на структуру и функцию миокарда у больных в отдаленные сроки после перенесенного ИМ [6, 10, 21].

Негативная роль длительного воздействия повышенного уровня альдостерона на структуру и функцию ЛЖ в отдаленные сроки после перенесенного ИМ реализуется через его прямые (геномные) эффекты на водно-электролитный баланс в миокарде и межклеточном матриксе, на постинфарктное ремоделирование ЛЖ, в частности развитие ГЛЖ, на активацию апоптоза кардиомиоцитов.

В отдаленные сроки после перенесенного ИМ негативное влияние повышенного уровня альдостерона в крови больных стимулирует биосинтез коллагена 3-го типа и его накопление фибробластами не только в области некроза, но и в условно неповрежденных тканях. Следствием этого является фиброз и коллагеноз миокарда [2, 8, 12, 23] и межклеточного матрикса [11], развитие ГЛЖ при этом происходит не за счет гиперплазии кардиомиоцитов, а за счет пролиферации фибробластов. Структурные изменения миокарда могут только временно предотвратить нарушение функционального состояния

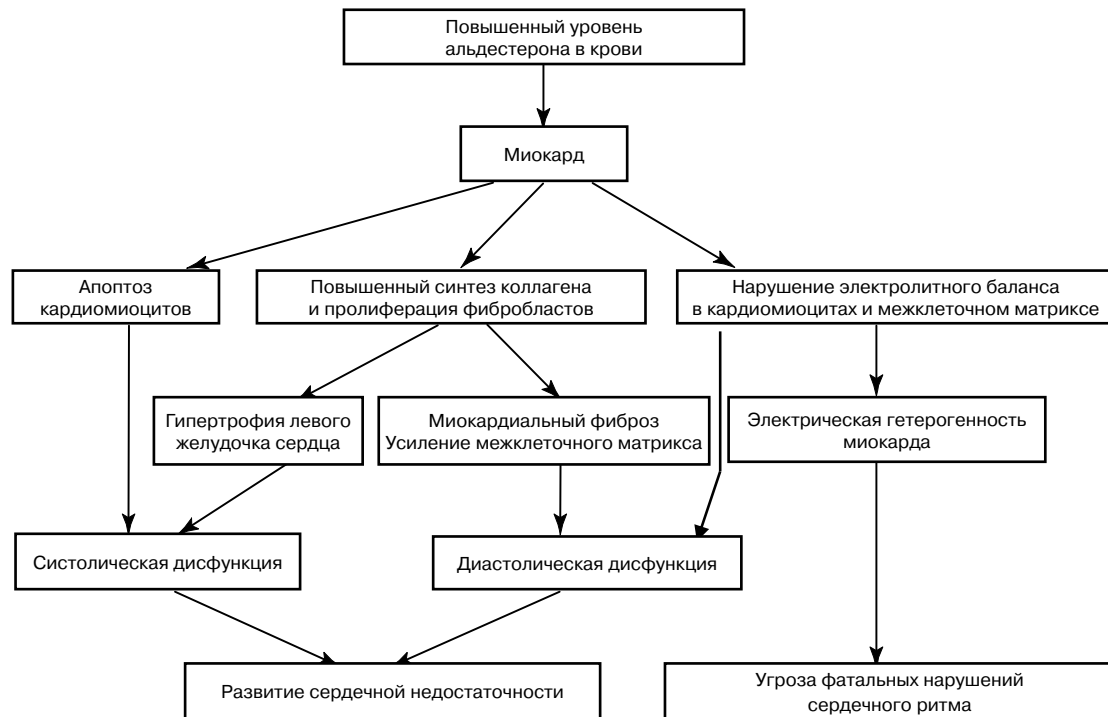


Рис. 2. Механизмы негативного влияния повышенного уровня альдостерона на миокард левого желудочка сердца.

ЛЖ, поскольку сама ГЛЖ таит в себе элементы будущей недостаточности сократительной способности миокарда: гипоксия миокарда, связанная с ГЛЖ, нарушает обменные процессы в миокарде и понижает сократительную способность кардиомиоцитов. Кроме того, значительное увеличение массы миокарда, превышающее коронарный резерв вазодилатации, может быть причиной несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки. Все перечисленное является причиной снижения систолической функции ЛЖ [13, 22] и развития СН [1–3, 7].

Дополнительным механизмом прямого негативного влияния длительного повышения уровня альдостерона в крови на структуру и функцию миокарда ЛЖ больных является его способность активировать апоптоз кардиомиоцитов. Реализация этого механизма осуществляется как через кальцийнейрин-зависимый митохондриальный путь [2, 21], так и через его влияние на водно-электролитный баланс электролитов [2, 13, 19]. Следствием быстрой потери сократительных элементов миокарда является снижение систолической функции ЛЖ.

Не менее важным механизмом негативного влияния повышения уровня альдостерона в

крови у больных, перенесших ИМ, является нарушение водно-электролитного баланса как в миокарде, так и во внеклеточном матриксе. Действие альдостерона способствует задержке Na^+ и потере K^+ и Mg^{++} , повышает осмолярность плазмы, что стимулирует развитие миокардиального и периваскулярного фиброза, активирует продукцию антидиуретического гормона гипофиза, задержку жидкости, увеличение объема циркулирующей плазмы, возрастание нагрузки сердца объемом.

Нарушение соотношения электролитов в миокарде и внеклеточном матриксе, приводящее к увеличению электрической гетерогенности миокарда, лежит в основе механизма re-entry и снижения порога возникновения жизненно опасных нарушений ритма сердца.

Еще один путь реализации негативного влияния длительного повышения уровня альдостерона в крови у больных, перенесших ИМ, – его воздействие на диастолическую функцию ЛЖ. Если перечисленные выше фиброз миокарда и усиление внеклеточного матрикса, развитие ГЛЖ повышают жесткость камеры ЛЖ (изменение градиента давления, нарушение процесса диастолического наполнения ЛЖ), то нарушение баланса электролитов, участвующих в про-

цессе сокращения и расслабления кардиомиоцитов, отрицательно влияет на активный процесс изволюмического расслабления миофибрилл [8–12, 20].

Еще один непрямой путь реализации негативного влияния альдостерона на миокард – развитие периваскулярного фиброза, влияние на структуру артериальной стенки, снижение проницаемости сосудистого русла. Под влиянием альдостерона наступает дисфункция эндотелия, в клетках сосудистого эндотелия происходит угнетение NO-синтазы, снижается биодоступность оксида азота [14, 18, 19, 22] с соответствующим снижением коронарного резерва дилатации, ограничением резерва регуляции коронарного кровотока.

Таким образом, повышение уровня альдостерона в крови у больных в отдаленные сроки после перенесенного ИМ играет важную роль в нарушении систолической и диастолической функции ЛЖ, следствием которого является развитие СН и угроза развития фатальных нарушений ритма сердца. Это обуславливает необходимость определения концентрации альдостерона в крови больных данной категории и использование антагонистов альдостерона в их лечении [1–4, 16, 19, 24].

«Краеугольным камнем лечения хронической сердечной недостаточности является использование препаратов, тормозящих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем. Без применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и антагонистов альдостерона немислимо современное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью» (Г.В. Дзяк, 2009).

Литература

1. Дзяк Г.В., Васильева А.А. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения сердечной недостаточности // Серцева недостатність.– 2009.– № 1.– С. 18–30.
2. Кокорин В.А., Сытник Н.В., Люсов В.Н. и др. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда // Рос. кардиол. журн.– 2009.– № 4.– С. 17–22.
3. Марков В.А., Рябов В.В., Максимов И.В. и др. Вчера, сегодня, завтра в диагностике и лечении острого инфаркта миокарда // Сибирский мед. журн.– 2011.– Т. 26, № 2, вып. 1.– С. 8–13.
4. Ташук В.К., Полянська О.С., Гумага О.І. Тривале спостереження за хворими на гострий інфаркт міокарда при використанні антагоністів альдостерону // Буковинський мед. вісник.– 2013.– Т. 17.– № 2 (63).– С. 132–135.
5. Beyjoi F., Collet J.P., Benolial J.J. et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 2604–2610.
6. Booth E., Johnson J.P., Steckand J.L. Aldosterone // Adv. Ohsyil. Educ.– 2002.– Vol. 26.– P. 8–23.
7. Costaigne A., Benaceraff A. Systeme renine-angiotensine-aldosterone in insuffisience cardiaque: consequences therapeutiques // Theapie.– 1998.– Vol. 153.– P. 285–289.
8. Drown N.J., Nelamura S., Ma L. et al. Aldosterone modulates plasminogen // Kidney Int.– 2000.– Vol. 58.– P. 1219–1222.
9. Duprez K.T., Bouwans F.R., Buyzone M.L. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension // Am. J. Cardiology.– 1993.– Vol. 71.– P. 17–20.
10. Falkenstein E., Tillmann H.G., Christ M. et al. Multiple action of steroid hormones – a focus on rapid non-genetic effect // Pharmacol. Rew.– 2000.– Vol. 52.– P. 513–556.
11. Lobby P., Lee R.T. Matrix Mutters // Circulation.– 2000.– Vol. 102.– P. 1874–1876.
12. Lopez N., Nartix B., Miana M., de lasYears N. Characterisation of aldosterone – induced structural and functional myocardial alteration // Eur. Meeting of Hypertension Book, Milan, 2007.– 277 p.
13. Mano A., Tatsami T., Shiraisti J. et al. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathway // Circulation.– 2004.– Vol. 110.– P. 312–323.
14. Mitchell B.M., Smith A.D., Well A.C., Darrance A.M. Aldosterone decreased endothelium-dependent relaxation by down-regulated GTP-cyclohydrolase // Hypertension.– 2003.– Vol. 42.– P. 435.
15. Mortenson R.M., Willianca G.H. Aldosterone action // Endocrinology / Eds. L.J. De Groot, L. Jameson. – 4th ed. – Philadelphia: W. Saunders, 2001.– P. 1783–1989.
16. Palmer B.P., Pibrow A.P., Franpton C.M. et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post- myocardial infarction // Eur. Heart J.–2008.– Vol. 29.– P. 2489–2496.
17. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 2003.– Vol. 348 (14).– P. 1309–1321.
18. Rocha R., Rudolf A.E., Fridrich G.E. et al. Aldosterone induces a nuclear inflammatory phenotype in the rat heart // Am. J. Physiology.– 2002.– Vol. 283.– P. H1802–H1819.
19. Rocha R., Stier E.T., Kifer L. et al. Aldosterone: mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy // Endocrinology.– 2000.– Vol. 141.– P. 3871–3878.
20. Schunkert H., Hnse H.W., Danser J. et al. Association between circulating components of rennin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass // Br. Heart J.– 1997.– Vol. 77.– P. 24–31.
21. Silvestra J.S., Heyvaes C., Ubenaisa A. et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: Effect induced myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathway // Circulation.– 2004.– Vol. 110.– P. 310–323.
22. Spinale F.G., Coker M.L., Heung L.J. et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the heart left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure // Circulation.– 2000.– Vol. 102.– P. 1944–1949.
23. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and rennin-angiotensin-aldosterone system // Circulation.– 1991.– Vol. 83.– P. 1849–1865.
24. Weber K.T., Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure // Am. J. Cardiology.– 1993.– Vol. 71.– P. 3A–11A.

Структурно-функціональні зміни лівого шлуночка серця і рівень альдостерону в крові у хворих у віддалені терміни після перенесеного інфаркту міокарда

Л.Н. Бабій, Н.П. Строганова, С.Ю. Савицький, У.Ю. Остапчук

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

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок між рівнем альдостерону в крові та структурно-функціональними змінами лівого шлуночка (ЛШ) серця у хворих у віддалені терміни після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ).

Матеріал і методи. У дослідження залучено 66 пацієнтів (62 чоловіки і 4 жінки) віком 20–70 років (у середньому $55,2 \pm 1,6$ року), які перенесли ІМ із зубцем Q та перебували на відновному лікуванні й спостереженні протягом 2 років. Усім хворим вимірювали рівень альдостерону в крові, проводили ехокардіографію з визначенням основних показників. Сформовано такі групи: 1-ша ($n=19$) – хворі зі збереженими систолічною (фракція викиду (ФВ) більше 50 %) і насосною (ударний об'єм більше 55 мл) функціями ЛШ без артеріальної гіпертензії (АГ) в анамнезі; 2-га ($n=31$) – хворі зі збереженими систолічною і насосною функціями ЛШ і АГ в анамнезі; 3-тя ($n=16$) – хворі зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ менше 45 %) з АГ в анамнезі. У 1-й і 2-й групах виділено підгрупи залежно від рівня альдостерону в крові.

Результати. У всіх пацієнтів 3-ї групи через 2 роки після перенесеного ІМ зареєстровано високий рівень альдостерону в крові, що перевищує норму в 2,0–2,5 разу. Виявлено взаємозв'язок між рівнем альдостерону в крові та змінами показників внутрішньосерцевої гемодинаміки в групах пацієнтів. За результатами проведеного через 2 роки від початку захворювання кореляційного аналізу відзначено високий позитивний кореляційний зв'язок рівня альдостерону в крові з кінцеводіастолічним об'ємом ($r=0,47$), кінцевосистолічним об'ємом ($r=0,57$), індексом маси міокарда ($r=0,42$) і високий негативний зв'язок з ФВ ЛШ ($r=-0,50$).

Висновки. Підвищення рівня альдостерону в крові у хворих у віддалені терміни після перенесеного ІМ відіграє важливу роль у порушенні систолічної й діастолічної функції ЛШ, наслідком якого є виникнення серцевої недостатності та загроза розвитку фатальних порушень ритму серця. Це обумовлює необхідність визначення концентрації альдостерону в крові таких пацієнтів і використання антагоністів альдостерону в їх лікуванні.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, лівий шлуночок, структурно-функціональні зміни, альдостерон.

Left ventricular structure and function changes and blood aldosterone levels in remote terms after myocardial infarction

L.M. Babii, N.P. Stroganova, S.Yu. Savythkyi, U.Yu. Ostapchuk

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

The aim – to explore relationship between blood aldosterone level and left ventricular (LV) structure and function changes in remote terms after myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 66 patients (62 men and 4 women), age range 20–70 years (mean age 55.2 ± 1.6) years) after Q-wave MI, follow-up duration was 2 years. Aldosterone levels in peripheral blood were determined using radioimmunoassay kits for microanalysis. All patients underwent echocardiography with key indicators. Following groups of patients were formed: 1st ($n=19$) – preserved systolic (LVEF more than 45 %) and pump (stroke volume greater than 55 ml) LV function without arterial hypertension (AH); 2nd ($n=31$) – patients with preserved systolic and pump left ventricular function and AH; 3rd ($n=16$) – reduced LV systolic function (ejection fraction less than 45 %) with AH. Depending on aldosterone level, subgroups were identified in the 1st and 2nd groups.

Results. High levels of aldosterone exceeding normal ones by 2.0–2.5 times were recorded in all patients of the 3rd group. Blood level of aldosterone was related to the hemodynamic changes in the study groups. After two years of follow-up the level of aldosterone was significantly related to the end-diastolic volume ($r=0.47$), end-systolic volume ($r=0.57$), myocardial mass index ($r=0.42$), and negatively related to the left ventricular ejection fraction ($r=-0.50$).

Conclusions. After myocardial infarction increased aldosterone levels play an important role in the violation of systolic and diastolic LV function and development of heart failure. This makes necessary to determine blood aldosterone level and creates background for use of aldosterone antagonists.

Key words: ischemic heart disease, myocardial infarction, left ventricle, structure and function, changes, aldosterone.

УДК 616.12-005.8+577.17

Клиническая и прогностическая роль уровня мозгового натрийуретического пептида у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка при длительном наблюдении

В.И. Целуйко¹, Т.А. Лозова²¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования² Сумская городская клиническая больница № 1

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мозговой натрийуретический пептид, инфаркт миокарда, правый желудочек, постинфарктный период, осложнения, предикторы

Несмотря на значительную динамику в улучшении выживаемости больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) по-прежнему является одной из ведущих причин смертности в мире. По данным статистики, общая смертность при ИМ составляет около 45 %, при этом на догоспитальном этапе умирает около 20–30 % пациентов, а в течение года после ИМ – до 20 % больных [2]. Значительные успехи по снижению смертности больных с ИБС и ИМ в развитых странах достигнуты во многом благодаря результатам эпидемиологических исследований и анализу национальных регистров, которые позволили не только выделить основные факторы риска, но и разработать активную стратегию влияния на них [3, 16].

Теоретическая база результатов клинических испытаний нашла прикладное значение в создании оценочных шкал по стратификации риска у пациентов с ИМ (TIMI, GRACE) и легла в основу клинических рекомендаций по лечению ИМ [18]. Однако в привычном понимании ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с ИМ оценивают с учетом степени поражения левого желудочка (ЛЖ), при этом у больных с ИМ право-

го желудочка (ПЖ) степень индивидуального риска может значительно отличаться [7].

В изолированном варианте ИМ ПЖ встречается в 3–5 % случаев ИМ. Значительно чаще поражение правой камеры сердца при ИМ диагностируют в сочетании с ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). В ряде исследований показано, что поражение ПЖ у больных с ИМ ЗСЛЖ сопровождается значительным увеличением смертности и количества фатальных осложнений, как в острый период, так и в долгосрочной перспективе [8, 11]. Тем не менее, вопрос о влиянии ИМ ПЖ на ближайший и отдаленный прогноз выживания до сих пор находится на стадии дискуссии. Во-первых, указывают на значительную вариабельность частоты ИМ ПЖ на фоне ИМ задней локализации (14–84 %), что свидетельствует о трудностях распознавания ишемического поражения ПЖ при ИМ и затрудняет как эпидемиологическую оценку, так и определение влияния ИМ ПЖ на прогноз [11]. Во-вторых, ряд клинических испытаний убедительно демонстрирует повышение числа осложнений и смертности больных при бивентрикулярном ИМ в острый период и в отдаленной

Лозова Тетяна Анатоліївна, к. мед. н., лікар-кардіолог
40030, м. Суми, вул. 20 років Перемоги, 13.
E-mail: tatyanalozovaya@mail.ru

перспективе по сравнению с изолированным поражением ЛЖ [15]. Этой точке зрения оппонируют данные о том, что увеличение риска фатальных осложнений связано не столько с наличием ИМ ПЖ, сколько с обширностью некроза ЛЖ [10].

Таким образом, выявление дополнительных факторов риска, которые могли бы расширить возможности стратификации риска у пациентов с ИМ ПЖ, не теряет своей актуальности и будет способствовать оптимизации лечения таких больных не только в острый, но и в отдаленный период.

Исследование лабораторных маркеров на сегодняшний день является надежным инструментом в объективизации клинических данных и оценке прогноза. По данным исследования WOSCOPS, высокий уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) имеет значительную прогностическую ценность для развития сердечно-сосудистых событий и общей смертности на протяжении 15 лет у здоровых лиц мужского пола [20]. В соответствии с действующими рекомендациями, определение уровня МНУП является неотъемлемым критерием диагностики и оценки тяжести сердечной недостаточности (СН) [4].

Получены данные, доказывающие высокую прогностическую значимость МНУП в оценке риска неблагоприятных исходов и миокардиальной дисфункции у пациентов с острым ИМ. Однако диагностический потенциал МНУП в развитии клинических осложнений при ИМ ПЖ освещен недостаточно и поэтому представляет интерес для исследования [5, 13].

Цель работы – оценить роль уровня мозгового натрийуретического пептида в развитии осложнений в постинфарктный период при наблюдении в течение 2,7 года у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка.

Материал и методы

Обследованы 155 больных с острым Q-ИМ ЗСЛЖ с вовлечением ПЖ, которые были госпитализированы в кардиологическое отделение Сумской городской клинической больницы № 1 в период с декабря 2010 г. по июнь 2014 г.: 103 (66,5 %) мужчины и 52 (33,5 %) женщины в возрасте 34–83 лет (в среднем $64,11 \pm 0,78$ года).

Острый ИМ диагностировали на основании клинического и лабораторно-инструментально-

го обследования в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2012) [18]. ИМ ЛЖ задней локализации устанавливали в соответствии с изменениями ЭКГ и нарушениями сократимости ЗСЛЖ по данным эхокардиографии. ИМ ПЖ диагностировали на основании специфических клинических проявлений, регистрации преходящей элевации сегмента ST с формированием патологического зубца Q в правых грудных отведениях (V3R, V4R) и наличия зон дискинезии стенки ПЖ при эхокардиографии, проведенной на 4–5-е сутки ИМ [9].

Скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле Кокрофта – Голта. Стратификацию риска больных с ИМ ПЖ выполняли с помощью оценочных шкал TIMI и GRACE [18].

На основании рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов (2012) определяли стадию и функциональный класс (ФК) СН по NYHA, острую левожелудочковую недостаточность (ОЛЖН) диагностировали по классификации T. Killip (1969) [1].

Уровень МНУП измеряли на 2-е сутки ИМ в сыворотке венозной крови больных методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов Human Galectin-3 Platinum ELISA и BNP Fragment (Австрия).

Период наблюдения составил $(2,7 \pm 0,4)$ года. В качестве конечных точек рассматривали нестабильную стенокардию (НС), повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и летальный исход. Эти осложнения диагностированы у 62 (40 %) больных, перенесших ИМ ПЖ на фоне Q-ИМ ЗСЛЖ, что объединило этих пациентов в группу с осложненным течением. У 93 пациентов постинфарктный период в течение 2,7 года протекал относительно благоприятно.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Достоверность результатов оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Для сравнения качественных характеристик использовали критерий χ^2 Пирсона (при малой выборке с поправкой Йейтса). Различия считали достоверными при $P < 0,05$. Для выявления связи между показателями использовали многофакторный регрессионный анализ с расчетом стандартизированных регрессионных коэффициен-

Таблиця 1

Исходные демографические, анамнестические, клинические показатели и сопутствующие заболевания у пациентов на момент включения в исследование

Показатель	С осложнениями (n=62)	Без осложнений (n=93)	Достоверность различий между группами
Женщины, n (%)	24 (38,7 %)	28 (30,1 %)	$\chi^2=1,23$; P=0,27
Мужчины, n (%)	38 (61,3 %)	65 (69,9 %)	$\chi^2=1,23$; P=0,27
Возраст, годы, M±m	67,7±0,946	61,72±1,07	P=0,0001
ИМТ, кг/м ² , M±m	30,23±0,65	29,02±0,51	P=0,38
Курение, n (%)	23 (37,1 %)	51 (54,8 %)	$\chi^2=4,69$; P=0,03
Употребление алкоголя, n (%)	21 (33,9 %)	43 (46,3 %)	$\chi^2=2,35$; P=0,126
Длительность анамнеза ИБС, годы, M±m	7,22±0,77	3,08±0,4	P=0,000003
ИМ в анамнезе, n (%)	18 (29 %)	6 (6,5 %)	$\chi^2=8,97$; P=0,002
Сахарный диабет, n (%)	24 (38,7 %)	17 (18,3 %)	$\chi^2=5,85$; P=0,0156
АГ II стадии, n (%)	34 (54,8 %)	51 (54,8 %)	P=1,0
АГ III стадии, n (%)	23 (37,1 %)	23 (24,7 %)	$\chi^2=2,73$; P=0,098
ОНМК в анамнезе, n (%)	15 (24,2 %)	7 (7,5 %)	$\chi^2=5,98$; P=0,0145
Периферический атеросклероз сосудов нижних конечностей, n (%)	16 (25,8 %)	7 (7,5 %)	$\chi^2=8,84$; P=0,0037
ЖЭ II класса по Lowp, n (%)	41 (66,1 %)	43 (46,2 %)	$\chi^2=5,93$; P=0,0149
ЖЭ III класса по Lowp, n (%)	36 (58,1 %)	32 (34,4 %)	$\chi^2=8,45$; P=0,0036
ФП пароксизмальная, n (%)	10 (16,1 %)	4 (4,3 %)	$\chi^2=6,33$; P=0,0118
ФП постоянная, n (%)	2 (3,2 %)	1 (1,1 %)	$\chi^2=0,91$; P=0,34
Желудочковая тахикардия, n (%)	13 (21 %)	11 (11,8 %)	$\chi^2=2,37$; P=0,12
Фибрилляция желудочков, n (%)	15 (24,2 %)	8 (8,6 %)	$\chi^2=7,16$; P=0,0075
Синоатриальная блокада, n (%)	5 (8,1 %)	3 (3,2 %)	$\chi^2=1,78$; P=0,18
Арест синусового узла, n (%)	6 (9,7 %)	0	$\chi^2=6,94$; P=0,0084
АВ-блокада I-II степени, n (%)	9 (14,5 %)	17 (18,3 %)	$\chi^2=0,43$; P=0,51
АВ-блокада (высокостепенная и полная), n (%)	25 (40,3 %)	12 (12,9 %)	$\chi^2=9,96$; P=0,0016
ОЛЖН I класса по Killip, n (%)	24 (38,7 %)	61 (65,6 %)	$\chi^2=10,85$; P=0,001
ОЛЖН II класса по Killip, n (%)	16 (25,8 %)	24 (25,8 %)	P=1,0
ОЛЖН III класса по Killip, n (%)	9 (14,5 %)	1 (1,1 %)	$\chi^2=9,02$; P=0,0027
КШ, n (%)	12 (19,4 %)	7 (7,5 %)	$\chi^2=4,84$; P=0,0278
СН I стадии, n (%)	7 (11,3 %)	39 (41,9 %)	$\chi^2=15,7$; P=0,0001
СН IIA стадии, n (%)	50 (80,6 %)	55 (58,1 %)	$\chi^2=7,87$; P=0,005
СН IIB стадии, n (%)	5 (8,1 %)	0	$\chi^2=5,38$; P=0,0204
II ФК по NYHA, n (%)	34 (54,8 %)	84 (91,2 %)	$\chi^2=25,7$; P=0,0000
III ФК по NYHA, n (%)	28 (45,1 %)	9 (9,7 %)	$\chi^2=23,9$; P=0,0000
TIMI, M±m	5,67±0,32	4,05±0,23	P=0,000067
TIMI, %, M±m	15,57±1,33	10,19±1,01	P=0,001
GRACE, M±m	149,47±3,84	124,81±3,08	P=0,000001
GRACE, %, M±m	25,22±2,56	13,13±1,46	P=0,000022
Повторный ИМ, n (%)	15 (9,6 %)	-	
НС, n (%)	50 (32,2 %)	-	
ОНМК, n (%)	9 (5,8 %)	-	
Смерть, n (%)	14 (9,0 %)	-	

Примечание. ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ФП – фибрилляция предсердий; АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; КШ – кардиогенный шок.

тов. Коэффициенты регрессии считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На момент окончания периода наблюдения (через 2,7 года) конечные точки исследования были достигнуты у 62 (40 %) пациентов: зарегистрировано 50 (32,2 %) случаев госпитализации по поводу НС, повторный ИМ перенесли 15 (9,6 %) лиц, ОНМК – 9 (5,8 %). В ходе наблюдения умерло 14 (9,0 %) больных (табл. 1).

Пациенты с осложнениями в постинфарктный период и с благоприятным прогнозом были сопоставимы по гендерному соотношению, индексу массы тела (ИМТ), частоте употребления алкоголя и тяжести сопутствующей артериальной гипертензии (АГ).

Осложненное течение постинфарктного периода у обследованных больных ассоциировалось с достоверно старшим возрастом ($67,70 \pm 0,95$ года, $P = 0,0001$), более длительным предшествующим анамнезом ИБС (в 2,3 раза, $P < 0,0001$), высокой частотой перенесенных ОНМК (24,2 %, $P = 0,0145$) и ИМ (в 3 раза, $P = 0,002$). В группе пациентов с осложнениями значительно чаще диагностировали сахарный диабет (38,7 %, $P = 0,0156$), периферический атеросклероз нижних конечностей (25,8 %, $P = 0,0037$) и никотиновую зависимость (54,8 %, $P = 0,03$).

Острый период ИМ в группе больных с осложнениями достоверно чаще сопровождался наличием опасных для жизни нарушений ритма и проводимости, таких как ФП (16,1 %, $P = 0,0118$), ЖЭ высоких градаций (II–III класса по Low: 66,1 %, $P = 0,0149$; 58,1 %, $P = 0,0036$), фибрилляция желудочков (24,2 %, $P = 0,0075$), арест синусового узла (9,7 %, $P = 0,0084$) и транзиторные высокостепенные АВ-блокады (40,3 %, $P = 0,0016$). Эти результаты согласуются с данными клинических исследований, подтвердивших достоверное влияние острого ИМ ПЖ на частоту возникновения опасных для жизни аритмий и смерти у пациентов с сочетанным поражением ЛЖ и ПЖ, независимо от размеров некроза ЛЖ [14].

Отличительной особенностью больных с неблагоприятным прогнозом была достоверно более высокая частота ОЛЖН III класса по Killip (14,5 %; $P = 0,0027$) и КШ (19,4 %, $P = 0,0278$) вследствие бивентрикулярной СН (см. табл. 1). Эти

результаты подтверждены данными литературы о высокой связи ИМ ПЖ с развитием КШ [17].

При расчете потенциального риска смерти после ИМ он был достоверно выше в группе больных с неблагоприятным течением постинфарктного периода как в перспективе 30 сут (TIMI, $P = 0,001$), так и через 6 мес (GRACE, $P < 0,0001$). Несмотря на то, что в ходе динамического наблюдения все пациенты пережили 6-месячный интервал, часть из них перенесла опасные для жизни осложнения: 26 (16,7 %) больных госпитализированы по поводу НС, у 7 (4,5 %) обследованных развился повторный ИМ, 2 (1,3 %) пациента перенесли ОНМК. Эти данные указывают на высокую предсказательную ценность шкал TIMI и GRACE в оценке ближайшего и отдаленного прогноза больных с ИМ ПЖ [8]. Результаты нашего исследования согласуются с данными регистра OASIS, которые показали, что наиболее высокая частота рецидивов ишемии, инсультов и смерти приходится именно на первые месяцы после острого ИМ, но остается достаточно высокой (около 7 %) на протяжении как минимум последующих двух лет [19].

На момент выписки из стационара тяжесть СН в группе с осложненным течением была достоверно выше. Так, у 5 (8,1 %) больных этой группы диагностировали бивентрикулярную СН IIB стадии ($P = 0,02$), СН IIA стадии – у 47 пациентов (75,8 %, $P = 0,005$), СН I стадии – у 11 больных (17,7 %, $P = 0,0001$). Среди пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода СН I стадии на момент выписки была диагностирована у 39 (41,9 %) лиц, СН IIA стадии – у 54 (58,1 %). Аналогичную динамику прослеживали при оценке тяжести СН по NYHA, определенной по тесту с 6-минутной ходьбой. В группе пациентов с осложненным течением СН III ФК по NYHA диагностировали у 28 (43,5 %) и II ФК – у 34 (54,8 %) больных; у пациентов без осложнений: III ФК – у 9 (9,7 %, $P < 0,0001$) и II ФК – у 84 (91,2 %, $P < 0,0001$) обследованных.

Согласно современным представлениям, основными условиями повышения синтеза натрийуретических пептидов в сердце являются ишемия миокарда и перегрузка сопротивлением и объемом. В первые часы острого ИМ МНУП высвобождается вследствие ишемии и некроза миокарда, а затем – в результате увеличения гемодинамического стресса на стенки предсердий и желудочков [5, 12].

Таблиця 2

Результаты многофакторного регрессионного анализа для зависимой переменной – МНУП

Показатель	$\beta \pm CO$	$B \pm CO$	P
Свободный член		-7384,38	0,043310
Сахарный диабет	0,14±0,06	51,6±21,41	0,017202
ИМ в анамнезе	0,15±0,06	55,77±22,17	0,012991
АГ II стадии	0,04±0,08	12,4±26,37	0,639302
АГ III стадии	-0,124673	-42,62	0,152128
ФП пароксизмальная	0,25±0,07	136,9±36,16	0,0002
АВ-блокада высокостепенная	0,15±0,06	0,38±0,17	0,026505
ОЛЖН I класса по Killip	-0,09±0,07	-27,19±21,8	0,214512
ОЛЖН III класса по Killip	0,16±0,07	101,56±0,07	0,016267
КШ	0,17±0,07	81,32±32,22	0,012699
НС	0,18±0,06	0,00±0,001	0,003405

Примечание. CO – стандартная ошибка.

У пациентов с осложнениями уровень МНУП в сыворотке крови достоверно ($P < 0,0003$) превышал таковой у больных с благоприятным течением (соответственно $(679,99 \pm 53,66)$ и $(407,27 \pm 41,08)$ фмоль/л).

В результате многофакторного регрессионного анализа установлено, что концентрация МНУП у больных с ИМ ПЖ на фоне ИМ ЗСЛЖ находилась в прямой взаимосвязи с частотой сахарного диабета ($P < 0,05$) и количеством перенесенных ИМ в анамнезе ($P < 0,05$; табл. 2).

В острый период ИМ ПЖ на фоне ИМ задней локализации высокий уровень МНУП являлся независимым фактором риска пароксизмальной ФП ($P < 0,05$), высокостепенной АВ-блокады ($P < 0,05$), ОЛЖН III класса по Killip ($P < 0,05$) и КШ ($P < 0,05$). Полученные данные находят подтверждение в ряде исследований, также показавших взаимосвязь между повышением концентрации МНУП и высоким риском возникновения аритмий, КШ и смерти в острый период ИМ ПЖ [5, 6].

В ходе регрессионного анализа установлено, что уровень МНУП в острый период ИМ ПЖ на фоне ИМ ЗСЛЖ является предиктором возникновения НС по результатам наблюдения в течение 2,7 года ($P < 0,05$), что согласуется с данными литературы о роли МНУП в качестве маркера риска неблагоприятных последствий в постинфарктный период [13].

Выводы

1. Доказано прогностическое значение уровня мозгового натрийуретического пептида в развитии осложнений инфаркта миокарда пра-

вого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка в острый период инфаркта миокарда и в отдаленные сроки.

2. Показана прямая связь уровня мозгового натрийуретического пептида в острый период инфаркта миокарда правого желудочка с частотой сахарного диабета и перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе.

3. Уровень мозгового натрийуретического пептида у больных в острый период инфаркта миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка является независимым фактором риска развития пароксизмальной фибрилляции предсердий, высокостепенной атриовентрикулярной блокады, острой левожелудочковой недостаточности III класса по Killip и кардиогенного шока.

4. Уровень мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка является предиктором возникновения повторной нестабильной стенокардии в ходе наблюдения в течение 2,7 года.

5. Факторами риска неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка являются возраст, большая продолжительность анамнеза ишемической болезни сердца, количество перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения и инфарктов миокарда, высокая частота периферического атеросклероза, сахарного диабета и никотиновой зависимости в группе.

6. Клинический профиль пациентов с неблагоприятным отдаленным прогнозом характеризуется высокой частотой опасных для жизни аритмий, высокой частотой острой левожелудочковой недостаточности III класса по Killip, кардиогенного шока и более тяжелыми проявлениями хронической сердечной недостаточности.

7. Маркерами неблагоприятного течения острой фазы инфаркта миокарда правого желудочка и отдаленного периода могут служить уровень мозгового натрийуретического пептида и расчетные индексы риска TIMI и GRACE.

Литература

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Серцева недостатність. – 2012. – № 3. – С. 60–96.
2. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-статистичний посібник. – К., 2014. – 280 с.
3. Aso S., Imamura H., Sekiguchi Y. et al. Incidence and mortality of acute myocardial infarction. A population-based study including patients with out-of-hospital cardiac arrest // *Int. Heart J.* – 2011. – Vol. 52. – P.197–202.
4. Braunwald E. Heart failure // *JACC: Heart Failure.* – 2013. – Vol. 1, N 1. – P. 1–2.
5. Fazlinezhad A., Rezaeian M., Yousefzadeh H. et al. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) as an indicator of left ventricular function, early outcome and mechanical complications after acute myocardial infarction // *Clin. Med. Insights. Cardiol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 77–83.
6. Geyik B., Ozdemir O., Osmonov D. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic variables associated with increased risk of complete atrioventricular block and mortality in patients with acute inferior myocardial infarction // *Cardiol. J.* – 2012. – Vol. 19. – P. 479–486.
7. Ghaffari S., Samadikhah J. Predictive value of TIMI risk score analysis for in-hospital and long-term survival of patients with right ventricular infarction // *Iranian Heart J.* – 2006. – Vol. 7. – P. 26–30.
8. Guminal R.J., Wright R.S., Kopecky S.L. et al. Strong predictive value of TIMI risk analysis for in-hospital and long-term survival of patients with right ventricular infarction // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1678–1683.
9. Haji S.A., Movahed A. Right ventricular infarction – diagnosis and treatment // *Clin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 26. – P. 2023–2033.
10. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The Cardillak Risk Score // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1397–1405.
11. Hamon M., Agostini D., Page O. et al. Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: Meta-analysis // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 2023–2033.
12. Kaya M.G., Ozdogru I., Kalay N. et al. Plasma B-type natriuretic peptide in diagnosing inferior myocardial infarction with right ventricular involvement // *Coron. Artery Dis.* – 2008. – Vol. 19. – P. 609–613.
13. Ling C., Xihu Y., Yun L. et al. An essential role of serum B-type natriuretic peptide in patients with acute inferior myocardial infarction // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. – P. 134–142.
14. Mehta S., Eikelboom J., Natarajan M. et al. Impact of Right Ventricular Involvement on Mortality and Morbidity in Patients With Inferior Myocardial Infarction // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 37–43.
15. Ninkovic V., Perunicic J., Srdjan M. et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute inferior infarction of the left ventricle accompanied by right ventricular infarction when treated with percutaneous coronary intervention // *J. Clin. Exp. Cardiol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 253–258.
16. Smolina K., Wright L., Rayner M. et al. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study // *Brit. Med. J.* – 2012. – Vol. 344. – P. 2–9.
17. Stanley G., Mansi P., Ashok T. Clinical profile and in-hospital outcome of patients with right ventricular myocardial infarction // *Intern. J. Clin. Med.* – 2014. – Vol. 5. – P. 459–463.
18. Steg G., James S., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
19. Yusuf S., Flather M., Pogue J. et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation OASIS Registry Investigators // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 507–514.
20. Welsh P., Doolin O., Willeit P. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the prediction of primary cardiovascular events: results from 15-year follow-up of WOSCOPS // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 443–450.

Поступила 15.12.2014 г.

Клінічна та прогностична роль рівня мозкового натрийуретичного пептиду в пацієнтів з інфарктом міокарда правого шлуночка на тлі інфаркту міокарда із зубцем Q задньої стінки лівого шлуночка при тривалому спостереженні

В.Й. Целуйко¹, Т.А. Лозова²

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти

² Сумська міська клінічна лікарня № 1

Мета роботи – оцінити роль рівня мозкового натрийуретичного пептиду (МНУП) в розвитку ускладнень у післяінфарктний період при спостереженні протягом 2,7 року в пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) правого шлуночка (ПШ) на тлі ІМ із зубцем Q (Q-ІМ) задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ).

Матеріал і методи. Обстежено 155 хворих віком (64,11±0,78) року з ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЗСЛШ. Концентрацію МНУП визначали на 2-гу добу ІМ методом імуноферментного аналізу. Період спостереження становив

(2,7±0,4) року. Кінцевими точками дослідження вважали нестабільну стенокардію (НС), повторний ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) і смерть.

Результати. Кінцевих точок дослідження досягли 62 (40 %) пацієнти: НС – 50 (32,2 %), повторного ІМ – 15 (9,6 %), ГПМК – 9 (5,8 %) хворих, померло 14 осіб (9,0 %). Концентрація МНУП у хворих з ускладненим перебігом післяінфарктного періоду достовірно перевищувала таку в пацієнтів без ускладнень ((679,99±53,66) проти (407,27±41,08) фмоль/л, $P < 0,0003$). Показано залежність рівня МНУП від частоти ІМ та цукрового діабету (ЦД) в анамнезі. Встановлено, що МНУП є незалежним чинником ризику пароксизмальної ФП, високоступеневої атріовентрикулярної блокади, гострої лівошлуночкової недостатності III класу за Killip і кардіогенного шоку в гострий період ІМ ПШ. Доведено, що МНУП є предиктором повторних НС за результатами спостереження протягом 2,7 року. Серед чинників несприятливого прогнозу визначено вік, тривалий анамнез ішемічної хвороби серця, куріння, ЦД, периферійний атеросклероз, високу частоту ГПМК та ІМ в анамнезі, достовірно вищі показники ризику за шкалами TIMI і GRACE. Прогноз був гіршим у пацієнтів, що мали в гострий період ІМ високу частоту небезпечних для життя аритмій, гостру лівошлуночкову недостатність III класу за Killip, кардіогенний шок та тяжчі вияви хронічної серцевої недостатності.

Висновки. Рівень МНУП у пацієнтів з ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЗСЛШ може бути маркером ускладненого перебігу ІМ у гострий період і предиктором виникнення нестабільної стенокардії при довгостроковому спостереженні.

Ключові слова: мозковий натрійуретичний пептид, інфаркт міокарда, правий шлуночок, післяінфарктний період, ускладнення, предиктори.

Clinical and prognostic role of B-type natriuretic peptide in patients with right ventricular myocardial infarction on the background of the Q-wave myocardial infarction of the left ventricular posterior wall during long-term monitoring

V.Y. Tseluyko¹, T.A. Lozova²

¹ *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

² *Sumy City Clinical Hospital № 1, Ukraine*

The aim – to evaluate the diagnostic significance of B-type natriuretic peptide (BNP) to predict development of the postinfarction period complications at 2.7-year follow-up in patients with myocardial infarction (MI) of right ventricle (RV) on the background of the Q-myocardial infarction of the left ventricle (LV) posterior wall (PW).

Material and methods. The study involved 155 patients with MI of the RV due the Q-MI of the PWLV, age 64.11±0.78 years. BNP levels were determined on the 2nd day of MI. Follow-up was 2.7±0.4 years. Unstable angina (UA), reinfarction, stroke and death were considered as study endpoints.

Results. Study endpoints were achieved by 62 (40 %) patients: UA – 50 (32.2 %), reinfarction – 15 (9.6 %), stroke – 9 (5.8 %) patients, death – 14 (9.0 %). Concentration of BNP in patients with complicated postinfarction period was significantly higher than in patients without complications (679.99±53.66 fmol/L vs. 407.27±41.08 fmol/L, $H < 0.0003$). The dependence between BNP level and frequency of MI and diabetes mellitus (DM) was shown. The level of BNP was found to be an independent risk factor for paroxysmal AF, high degree AV block, acute heart failure (HF) (Killip III) and cardiogenic shock. It was proven that BNP is a predictor of UA development.

Conclusion. The determination of BNP in patients with MI of the RV on the background the Q-MI of PWLV may be useful as an additional marker of life-threatening complications in the acute period of MI and as a predictor of unstable angina during long-term follow-up.

Key words: B-type natriuretic peptide, myocardial infarction, right ventricle, postinfarction period, complications, predictors.

УДК 616.127-005.4+616.12-008.46-036.12]-053.9

Діагностичні та прогностичні можливості кардіотропних аутоантитіл у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця з різною скоротливою здатністю міокарда

В.Ю. Жарінова, В.О. Табакович-Вацеба, І.О. Сенько

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аутоантитіла, хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, β_1 -адренорецептори, функціональний клас

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – одне з найтяжчих ускладнень, що суттєво погіршує якість та тривалість життя хворих із серцево-судинною патологією. Смертність від ХСН становить від 10 % на рік у хворих з легкою або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка до 50 % на рік при тяжкому перебігу захворювання. Зібрано значну кількість даних за останні кілька десятиліть щодо патогенетичних механізмів формування та прогресування ХСН, а також можливостей її лікування [1, 2, 6]. Ретельно вивчено процеси прогресування ХСН: серцево-судинне ремоделювання, зміни цитоархітектоніки та просторової конфігурації порожнин серця, активність апоптозу кардіоміоцитів, вираження експансії позаклітинного колагенового матриксу [1, 5]. Детально сформульовано уявлення про патогенетичну роль імунних чинників, зокрема аутоантитіл до різних структур міокарда в розвитку ХСН [4]. Разом з тим доведено, що механізм утворення аутоантитіл при серцево-судинній патології, зокрема ішемічній хворобі серця (ІХС), досить складний і пов'язаний не тільки з локальним автоімунним процесом, а і з пошкоджувальним впливом гуморальних чинників, цитокінів, вільних радикалів, ліпопротеїнів, гіпоксією кардіоміоцитів та низкою інших механізмів, що обумовлюють зміну структурно-функціональних властивостей ком-

понентів міокарда й надають їм антигенних властивостей. Зокрема визначено, що зменшення кількості β -адренорецепторів у міокарді при тривалій симпатикотонії пов'язане зі зміною структури цих рецепторів. Важливий результат такої трансформації – утворення відповідних аутоантитіл до вже змінених β -адренорецепторів (β -АР), підвищення рівня свідчить про деструкцію рецепторного апарату міокарда [10, 19]. Також встановлено [3, 6], що аутоантитіла до β_1 -АР є предикторами розвитку шлуночкової аритмії та раптової смерті хворих з дилатаційною кардіоміопатією. Результати вказаного та низки інших досліджень свідчать що аутоантитіла слугують маркером пошкодження відповідних структур та чутливим критерієм виникнення (або наявності) патологічного процесу у відповідному органі. Незважаючи на значний інтерес до цієї теми, її актуальність і велику кількість розробок, що вивчають значення підвищеного титру аутоантитіл у діагностиці різноманітних станів, дослідження цього питання в пацієнтів з ІХС та ХСН перебуває лише на стадії збирання даних.

Мета роботи – вивчити діагностичні та прогностичні можливості кардіотропних аутоантитіл у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця з різною скоротливою здатністю міокарда.

Матеріал і методи

Обстежено 130 хворих віком 60–74 роки (у середньому $(69,5 \pm 7,9)$ року) з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу (ФК), з них 70 пацієнтів з ХСН ІІА стадії II–III ФК за NYHA зі зниженою скоротливою здатністю міокарда (фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) $< 45\%$) та 60 хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ $> 45\%$), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Контрольну групу становили 10 здорових осіб віком 60–75 років. Загальний період спостереження – 3 роки.

Відбір у групи проводили на підставі ретельного збору анамнезу, а також даних поточних клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень (ЕКГ, ехокардіографія, аналіз крові, сечі). За допомогою стандартизованих для імуноферментного аналізу тест-систем групи «ЭЛИ-тест» («Иммункулус», Росія) виявляли в сироватці крові пацієнтів вміст маркерних аутоантитіл, що взаємодіють з антигенами міокарда та судинної стінки. Як антигени використовували Com-02 (антиген, який є слабким аніонним компонентом мембран клітин міокарда), Cos-05 (антиген, який є сильним аніонним компонентом цитоплазми клітин міокарда), β_1 -адренорецептори (специфічний компонент автономної нервової системи серця), L-myosin (органоспецифічна ізоформа міозину, кардіоміозину), Coll (головний білковий компонент міжклітинного сполучно-тканинного матриксу).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, парний t-тест Стьюдента для незалежних і залежних сукупностей. При аналізі вибірок, що не відповідають законам нормального розподілу, використовували непараметричні методи: для зв'язаних сукупностей – парний критерій Вілкоксона, для незалежних – U-критерій Манна – Уїтні. Достовірними вважали відмінності при $P < 0,05$. При оцінці зв'язків якісних ознак, з розподілом, що відрізняється від нормального, застосовували кореляційний аналіз за Спірменом.

Результати та їх обговорення

В обстежених хворих із систолічною дисфункцією ЛШ спостерігали різницю щодо частоти виявлення підвищеного титру кардіотропних аутоантитіл, які характеризують стан різних міокардальних структур: β_1 -AP, Com-02, Cos-05, L-myosin. У хворих зі зниженою скоротливою здатністю міокарда ЛШ підвищений титр аутоантитіл спостерігали в 2–3 рази частіше, ніж у хворих зі збереженою скоротливою здатністю міокарда (рис. 1).

Також відзначено достовірну різницю середніх рівнів аутоантитіл на користь значного переважання останніх у групі хворих на ХСН (табл. 1). Наведені дані дозволяють припустити можливість діагностики ХСН за рівнем титру кардіотропних аутоантитіл. Про це свідчать результати кореляційного аналізу, за допомогою

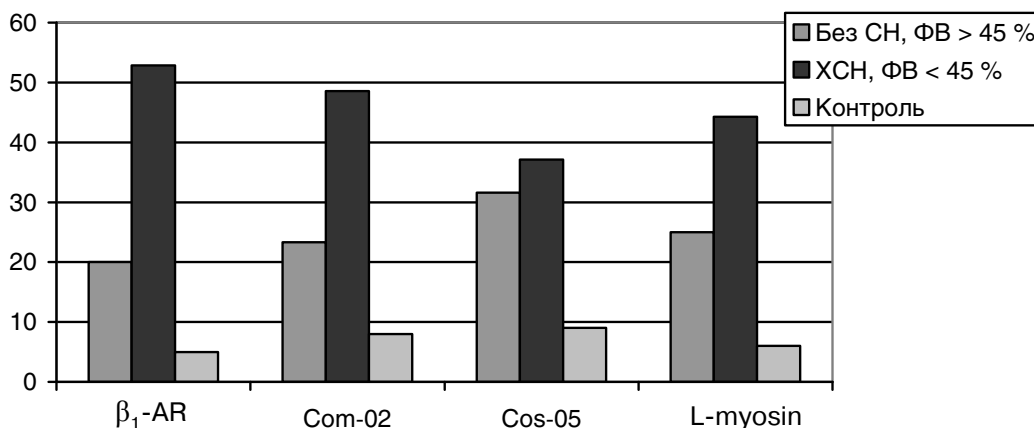


Рис. 1. Частота виявлення підвищеного титру кардіотропних аутоантитіл до β_1 -AP, Com-02, Cos-05, L-myosin у пацієнтів похилого віку з ІХС з різною скоротливою здатністю міокарда (різниця показників між групами достовірна, $P < 0,05$).

Таблиця 1

Рівень кардіотропних аутоантитіл в осіб похилого віку з ІХС залежно від величини фракції викиду лівого шлуночка, медіана (25–75-й перцентилі)

Показник	Пацієнти з ФВ ЛШ > 45 % (n=60)	Пацієнти з ФВ ЛШ < 45 % (n=70)
β_1 -АР, ум. од.	8,5 (5,8–10,5)	22 (17–25)*
Com-02, ум. од.	13 (9,1–15,5)	19 (16–22)*
Cos-05, ум. од.	14 (11–16)	17 (14–20)
L-myosin, ум. од.	11,5 (9–14)	21 (14–21)*
Coll, ум. од.	21 (17–24)	26 (21–29)

якого виявлено достовірну зворотну кореляцію рівнів аутоантитіл до β_1 -АР ($r=0,81$; $P<0,05$), Com-02 ($r=0,62$; $P<0,05$), Cos-05 ($r=0,58$; $P<0,05$) з ФВ ЛШ. Разом з тим, результати розрахунку відношення шансів (ВШ) розподілу в групу пацієнтів з ХСН при підвищеному титрі аутоантитіл до β_1 -АР, Cos-05, L-myosin, незважаючи на односпрямовану динаміку показників, суттєво відрізнялися.

Найбільше діагностичне значення аутоантитіл для стратифікації пацієнтів в групу ХСН має титр аутоантитіл до β_1 -АР (табл. 2). При

підвищеному рівні аутоантитіл цього типу ризик виявлення систолічної дисфункції збільшився в 6,42 разу. Підвищений титр інших аутоантитіл мав низьке діагностичне значення: ВШ для L-myosin становило 3,49 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,49–8,29), для Com-02 – 3,38 (95 % ДІ 1,34–8,68).

При віднесенні пацієнтів в групу хворих на ХСН велике значення мало також одночасне підвищення титру різних аутоантитіл. Так, при підвищеному титрі аутоантитіл до β_1 -АР, Cos-05 та L-myosin ВШ розподілу пацієнтів в групи за критеріями наявності систолічної дисфункції становило 12,0 (95 % ДІ 7,5–25,4), у поєднанні підвищення титру аутоантитіл до β_1 -АР, Com-02 та L-myosin – 6,01 (95 % ДІ 1,21–41,4), при одночасному підвищенні титру аутоантитіл до β_1 -АР та L-myosin – 5,27 (95 % ДІ 1,17–12,2).

При нормальному рівні аутоантитіл до β_1 -АР наявність ХСН достовірно асоціювалася з підвищеним титром аутоантитіл до Com-02, Cos-05, L-myosin – чим більше видів зазначених антитіл мали підвищений титр, тим вищою була ймовірність діагностування ХСН (рис. 2).

Таблиця 2

Прогностичне значення рівня аутоантитіл для стратифікації пацієнтів у групу ХСН

Показник	β_1 -АР	L-myosin	Com-02
ВШ	6,42 (2,64–15,91)*	3,49 (1,49–8,29)	3,38 (1,34–8,68)
Чутливість, %	0,57 (0,48–0,64)	0,47 (0,38–0,55)	0,35 (0,28–0,41)
Специфічність, %	0,82 (0,74–0,85)	0,79 (0,70–0,87)	0,85 (0,77–0,92)
ППЦПР, %	0,76 (0,64–0,86)	0,69 (0,56–0,87)	0,74 (0,58–0,86)
НПЦПР, %	0,66 (0,59–0,71)	0,60 (0,53–0,66)	0,53 (0,48–0,58)

Примітка. * У дужках наведено 95 % ДІ. ППЦПР – позитивна прогностична цінність позитивного результату; НПЦПР – негативна прогностична цінність позитивного результату.

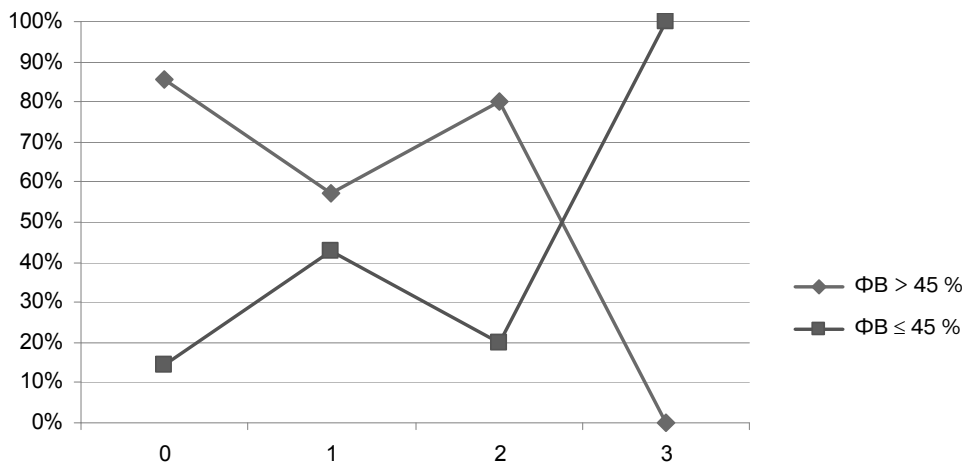


Рис. 2. Вірогідність розподілу в групи з різною систолічною функцією міокарда залежно від титру аутоантитіл (при нормальному рівні аутоантитіл до β_1 -АР). 0 – без підвищеного титру аутоантитіл; 1 – підвищений титр аутоантитіл до Cos-05; 2 – підвищений титр аутоантитіл до Cos-05, Com-02; 3 – підвищений титр аутоантитіл до Com-02, Cos-05, L-myosin.

Таблиця 3

Прогностичне значення підвищеного титру кардіотропних аутоантитіл для визначення ризику розвитку і прогресування систолічної дисфункції ЛШ в осіб похилого віку з ХСН (за результатами спостереження упродовж 3 років)

Показник	β_1 -AP	L-myosin	Com-02
ВШ	4,62 (1,96–11,05)	5,28 (2,3–12,23)	2,86 (1,16–6,05)
Чутливість, %	53,4 (45–60)	63,8 (55,2–71,0)	46,6 (38,9–54,2)
Специфічність, %	80,1 (70–87)	75,0 (65,1–83,3)	76,3 (66,3–83,6)
ППЦПР, %	75,2 (63–85)	74,6 (64,6–83,0)	70,8 (58,3–81,6)
НПЦПР, %	60,1 (52–65)	64,3 (55,9–71,4)	54,2 (47,7–60,2)

Наведені дані свідчать про важливе діагностичне значення підвищеного титру кардіотропних аутоантитіл до β_1 -AP для діагностики ХСН у хворих похилого віку з ІХС. Це підтверджено результатами досліджень, в яких встановлено взаємозв'язок підвищеного титру аутоантитіл до β_1 -AP та L-myosin зі зниженою скоротливою здатністю міокарда в пацієнтів з дилатаційною та ішемічною кардіоміопатією [5, 8, 11, 17, 19, 20].

Другим етапом роботи був аналіз прогностичної значущості рівня аутоантитіл для оцінки ризику розвитку та прогресування ХСН. Із 130 обстежених пацієнтів похилого віку з ІХС за результатами спостереження упродовж 3 років уперше виникла або прогресивну ХСН спостерігали в 38 пацієнтів.

Згідно з результатами трирічного спостереження, ВШ розвитку і прогресування ХСН при підвищенні титру аутоантитіл до β_1 -AP, Com-02, Cos-05 було значно вищим, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем відповідних аутоантитіл до β_1 -AP (ВШ 4,62; 95 % ДІ 1,96–11,05), L-myosin (ВШ 5,28; ДІ 95 % 2,3–12,23), Com-02 (ВШ 2,86; 95 % ДІ 1,16–6,05) [10, 16] (табл. 3).

Наведені дані свідчать, що підвищений титр аутоантитіл до β_1 -AP, Com-02, L-myosin має прогностичне значення для розвитку ХСН. Дані узгоджуються з результатами метааналізу проведених раніше досліджень R.S. Warriach та співавторів [18], О.М. Моисеева та співавторів [5], згідно з якими підвищений титр аутоантитіл у хворих з кардіоміопатією асоціюється з наявністю СН та підвищеною смертністю пацієнтів [4, 16]. Аналогічний зв'язок скорочувальної здатності міокарда з титром аутоантитіл до L-myosin відзначено в працях R. Jahns та співавторів, J. Pei та співавторів, О.М. Моисеева та співавторів [5, 10, 16].

Наведені дані підтверджують важливість визначення рівнів аутоантитіл до різних міокардіальних структур для прогнозування ризику розвитку ХСН.

Висновки

1. У хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка підвищений титр аутоантитіл спостерігали в 2–3 рази частіше, ніж у хворих зі збереженою скоротливою здатністю міокарда.

2. Виявлено достовірну зворотну кореляцію рівнів аутоантитіл до β_1 -адренорецепторів ($r=0,81$; $P<0,05$), Com-02 ($r=0,62$; $P<0,05$), Cos-05 ($r=0,58$; $P<0,05$) з фракцією викиду лівого шлуночка.

3. Найбільше діагностичне значення для стратифікації пацієнтів у групу хронічної серцевої недостатності має титр аутоантитіл до β_1 -адренорецепторів. При підвищеному рівні аутоантитіл цього типу ризик виявлення систолічної дисфункції збільшився в 6,42 разу.

4. Для діагностики хронічної серцевої недостатності велике значення має одночасне підвищення титру різних аутоантитіл. При підвищенні титру аутоантитіл до β_1 -адренорецепторів, Cos-05 та L-myosin ймовірність виявлення систолічної дисфункції збільшувалася у 12 разів.

5. За результатами спостереження упродовж 3 років ризик розвитку і прогресування хронічної серцевої недостатності при підвищеному титрі аутоантитіл до β_1 -адренорецепторів, Com-02, Cos-05 був значно вищим, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем відповідних аутоантитіл до β_1 -адренорецепторів (відношення шансів 4,62; 95 % довірчий інтервал 1,96–11,05), L-myosin (5,28; 2,3–12,23); Com-02 (2,86; 1,16–6,05).

Література

- Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: Современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции // Рус. мед. журн.– 2000.– № 17.– С. 685–693.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале 21 века // Consilium medicum.– 2001.– № 2.– С. 65–72.

3. Визир В.А., Березин А.В. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Тер. арх.– 2000.– № 4.– С. 77–80.
4. Залесский В.Н., Поливода С.Н. Апоптоз кардиомиоцитов, сердечная недостаточность и постинфарктное ремоделирование (проблемы и перспективы) // Запорожск. мед. журн.– 2003.– № 5.– С. 55–58.
5. Моисеева О.М., Митрофанова Л.Б., Накацева Е.Н. и др. Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда // Терапевт. архив.– 2012.– № 84 (9).– С. 47–52.
6. Перова Н.В. Место диагностики атерогенных дислипидемий в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Серцева недостатність.– 2010.– № 2.– С. 95–106.
7. Baba A., Yoshikawa T., Ogawa S. Autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase: Possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol.– 2002.– Vol. 40 (6).– P. 1153–1159.
8. Caforio A.L.P., Tona F., Bottaro S. Clinical implication of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy // Autoimmunity.– 2008.– Vol. 41 (1).– P. 35–45.
9. Fredman N.J., Lefkowitz R.J. Anti- β_1 -adrenergic receptors antibodies and heart failure: causation, not just correlation // J. Clin. Invest.– 2004.– № 113.– P. 1379 – 1382.
10. Jahns R. et al. A new cyclic receptor-peptide prevents development of heart dilatation and failure induced by antibodies activating cardiac beta-1-adrenergic receptors // Circulation.– 2005.– Vol. 112.– P. 53.
11. Kallwellis-Opara A., Dörner A., Poller W.C. et al. Autoimmunological features in inflammatory cardiomyopathy // Clin. Res. Cardiol.– 2007.– Vol. 96 (7).– P. 469–480.
12. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C.A. Autoantibodies against β -adrenoreceptors in human idiopathic cardiomyopathy // Circulat Res.– 1989.– Vol. 64.– P. 97–103.
13. Magnani J.W., Dec G.W. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment // Circulation.– 2006.– Vol. 113 (6).– P. 876–890.
14. Meroni P.L., De Angeles V., Tedesco F. Future trends // Autoantibodies / Eds. Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni.– Amsterdam: Elsevier, 2007.– P. 823–826.
15. Notkins A.L. New predictors of disease // J. Scientific American.– 2007.– Vol. 296.– P. 54–62.
16. Pei Juanhui, Li Ning, Chen Jingzhou et al. The predictive values of beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail.– 2012.– Vol. 14.– P. 887–894.
17. Staudt A., Bohm M., Knebel F. et al. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy // Circulation.– 2002.– Vol. 106 (19).– P. 2448–2453.
18. Warriach R.S. et al. Human cardiac myosin autoantibodies impair myocyte contractility: a cause-and-effect relationship // FASEB J.– 2006.– Vol. 20.– P. 651–660.
19. Wallukat G. The beta-adrenergic receptors // Herz.– 2002.– Vol. 27.– P. 683 – 690.
20. Yoshikawa T., Baba A., Nagamoto Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy // Circ. J.– 2009.– Vol. 73 (4).– P. 602–607.
21. Zaichik A., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease // Pathophysiology.– 2008.– Vol. 15 (3).– P. 191–207.

Надійшла 11.03.2015 р.

Диагностическое и прогностическое значение уровня кардиотропных аутоантител у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и разной сократительной способностью миокарда

В.Ю. Жаринова, В.А. Табакович-Вацеба, И.О. Сенько

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Цель работы – изучить уровни кардиотропных аутоантител для диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 130 больных в возрасте 60–74 года (в среднем (69,5±0,9) года) с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса (ФК): 70 пациентов с ХСН IIA стадии, II–III ФК по NYHA, со сниженной сократительной способностью миокарда (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 45 %) и 60 пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ > 45 %). В качестве контроля обследовано 10 здоровых лиц в возрасте 60–75 лет. Общий период наблюдения – 3 года. На начальном этапе всем пациентам проводили тщательный сбор анамнеза, а также текущие клинические, инструментальные и лабораторные исследования, изучали уровень кардиотропных аутоантител иммуноферментным методом.

Результаты. У обследованных больных отмечены различия в частоте выявления повышенного титра кардиотропных аутоантител, характеризующих состояние разных миокардиальных структур: β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР), мембран кардиомиоцитов (Com-02), цитоплазмы кардиомиоцитов (Cos-05), кардиомиозина (L-myosin). У больных с систолической дисфункцией ЛЖ повышенный титр аутоантител наблюдали в 2–3 раза чаще, чем у больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Выявили обратную корреляционную связь уровня аутоантител к β_1 -АР ($r=0,81$; $P<0,05$), Com-02 ($r=0,62$; $P<0,05$), Cos-05 ($r=0,58$; $P<0,05$) с ФВ ЛЖ. Наибольшее прогностическое значение для стратификации пациентов в группу ХСН имеет титр аутоантител к β_1 -АР. При повышенном уровне аутоантител данного типа риск выявления систолической дисфункции увеличился в 6,42 раза. Повышенный титр других аутоантител имел достаточно низкое диагностическое значение. При наличии повышенного титра аутоантител к β_1 -АР, Cos-05 та L-myosin отношение шансов распределения пациентов в группы по наличию систолической дисфункции составило 12,0 (95 % доверительный интервал 7,5–25,4). При сочетании повышения титра аутоантител к β_1 -АР, Com-02 и L-myosin этот показатель составлял 6,1 (1,21–10,4),

при одновременном повышении титра аутоантител к β_1 -АР и L-myosin – 5,27 (1,17–12,2). Приведенные данные свидетельствуют о диагностической значимости повышенного титра кардиотропных аутоантител к β_1 -АР для диагностики ХСН у больных пожилого возраста с ИБС.

Выводы. Повышенный титр аутоантител к β_1 -АР, Cos-05 и L-myosin имеет прогностическое значение для развития ХСН.

Ключевые слова: аутоантитела, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, β_1 -адренорецепторы, функциональный класс.

Diagnostic and prognostic possibilities of cardiotropic autoantibodies in the elderly patients with ischemic heart disease and different myocardial contractile function

V.Yu. Zharinova, V.A. Tabakovich-Vatseba, I.O. Senko

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to study diagnostic and prognostic possibilities of cardiotropic autoantibodies in the elderly patients with ischemic heart disease and different myocardial contractile function.

Material and methods. 130 patients with ischemic heart disease and stable angina pectoris II–III functional classes, at the age range 60–74 years (average age 69.5 ± 0.9 years) were included. Among them, 70 patients with chronic heart failure IIA stage, II–III functional classes NYHA, with decreased left ventricular contractile function (left ventricular ejection fraction (LVEF) < 45 %) and 60 patients with preserved LVEF (> 45 %). 10 normal subjects aged 60–75 years were examined as controls. The follow-up period was 3 years. At an initial stage, a comprehensive medical history was collected for all patients, as well as data of current clinical, instrumental and laboratory tests (ECG, echocardiography, blood, urine samples), HRV. Cardiotropic autoantibodies levels were assessed using immunoenzyme method.

Results. Patients with LV dysfunction had significant differences regarding incidence of increased titer of cardiotropic autoantibodies, characterizing status of different myocardial structures: β_1 -adrenergic receptors (β_1 -AR), membranes of cardiomyocytes (Com-02), cytoplasm of cardiomyocytes (Cos-05), cardiomyosin (L-myosin). It has been noted that in patients with left ventricular systolic dysfunction an increased autoantibodies titer was observed 2–3 times more frequently than in patients with unchanged LVEF. The results of a correlation analysis revealed the presence of a probable inverse correlation between the level of autoantibodies to β_1 -AR ($r=0.81$; $P<0.05$), Com-02 ($r=0.62$; $P<0.05$), Cos-05 ($r=0.58$; $P<0.05$) and LVEF. The titer of autoantibodies to β_1 -AR was found to have the best predictive value for stratifying patients in the group with chronic heart failure. At higher levels of autoantibodies, the risk of having this type of systolic dysfunction was increased by 6.42 times. An increased titer of other autoantibodies had rather a low diagnostic value for L-myosin (OR 3.49; 95 % CI 1.49–8.29); Com-02 (OR 3.38; 95 % CI 1.34–8.68). In the presence of an elevated titer of autoantibodies to β_1 -AR, Cos-05 and L-myosin OR distribution of patients into groups by criteria of presence of systolic dysfunction was 12.0 (95 % CI 7.5–25.4). In case of combination of β_1 -AR, Com-02 and L-myosin, this indicator was 6.1 (95 % CI 1.21–10.4). In case of a simultaneous increase in the titer of autoantibodies to β_1 -AR and L-myosin OR was 5.27 (95 % CI 1.17–12.2). These data suggest the diagnostic value of an increased titer of cardiotropic autoantibodies to β_1 -AR to assess the presence of chronic heart failure in elderly patients with IHD.

Conclusions. An increased titer of autoantibodies to β_1 -AR, Cos-05 and L-myosin has a predictive value for the development of chronic heart failure.

Key words: autoantibodies, chronic heart failure, ischemic heart disease, β_1 -adrenergic receptors, functional class.

УДК 616.12-008.313+616.831-073.7

Магнитно-резонансная диагностика поражений головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

А.А. Бородай, С.В. Федьків, Э.С. Бородай, Т.Н. Шаповалов,
А.В. Бачинский, О.С. Сычѳв

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: магнитно-резонансная визуализация, фибрилляция предсердий, инсульт, инфаркт головного мозга, лейкоарез

С развитием высокочувствительных техник визуализации головного мозга, таких как компьютерная томография или магнитно-резонансная визуализация (МРВ), появилось большое количество сообщений о потенциально патологических находках – бессимптомных очагах в головном мозге различных размеров и локализации [5]. Поражения вещества головного мозга часто связывают с различными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, деменцию и психические нарушения. Хотя они обнаруживаются повсеместно, их распространенность различна, а клиническое значение изучено не достаточно [19].

Цель работы – оценить морфологические характеристики поражения головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий или без нее по данным магнитно-резонансной визуализации.

Материал и методы

В проспективном срезовом исследовании приняли участие 88 пациентов: 39 (44,3 %) – с фибрилляцией предсердий (ФП) и 49 (55,7 %) – без ФП, с синусовым ритмом. Основные демографические, клинические и лабораторные показатели общей группы пациентов представлены в табл. 1, 2. Возраст больных составил в среднем (61,7±11,0) года, женщин в исследова-

нии было 51 (57,9 %). Сократительная функция ЛЖ была в норме у большинства пациентов. Гипертоническая болезнь обнаружена у большинства: 89,7 % пациентов с ФП и у 98 % больных с синусовым ритмом. Офисное САД \geq 160 мм рт. ст. зарегистрировано практически у трети пациентов. Постинфарктный кардиосклероз регистрировали у 6 (6,8 %) больных, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе – у 21 (23,8 %): инсульт в анамнезе – у 12 (13,6 %), транзиторную ишемическую атаку – у 9 (10,2 %). На момент исследования острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) отмечено у 9 (10,2 %) пациентов. Среди лиц с ФП 16 (41 %) имели пароксизмальную форму ФП, 14 (35,9 %) – персистирующую и 9 (23,1 %) – постоянную. Всем больным проведены стандартное клиническое исследование, биохимическое исследование крови, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, МРВ головного мозга.

Поражения вещества головного мозга, предположительно связанные с заболеванием небольших сосудов, классифицировали согласно STRIVE v1 [28]. Недавние субкортикальные инфаркты головного мозга (ИГМ) с диаметром области поражения < 15–20 мм определяли как недавние ИГМ в территории одной перфорантной артериолы с МРВ-характеристиками (повышенной интенсивности – в режимах DWI, FLAIR,

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

Таблица 1

Основные характеристики обследованных больных (n=88)

Показатель	Величина показателя (M±SD)
Возраст, годы	61,7±11,0
Количество баллов по шкале СНА ₂ DS ₂ -VAsC	3,0±1,3
ФК по NYHA	1,6±0,6
САД, мм рт. ст.	142,7±22,4
ДАД, мм рт. ст.	86,5±11,2
Клиренс креатинина, мл/мин	82,6±27,5
Глюкоза, ммоль/л	5,8±1,4
Общий холестерин, ммоль/л	5,2±1,2
ФВ ЛЖ, %	59,8±8,7
КДО ЛЖ, мл	106,8±31,4
Диаметр ЛП, см	4,1±0,7
Индекс ЛП, мл/м ²	34,6±9,6

Примечание. ФК – функциональный класс; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечнодиастолический объем; ЛП – левое предсердие.

T2 и пониженной – в T1) или клиническими симптомами, соответствующими поражению, возникшему в предшествующие несколько недель. Гиперинтенсивность, в том числе и субкортикальная, вещества головного мозга предположительно сосудистого происхождения определялась как билатеральная, в большинстве случаев симметричная гиперинтенсивность в T2-взвешенных изображениях MPB, FLAIR без признаков кавитации (сигнал отличный от цереброспинальной жидкости). В данном исследовании в группе гиперинтенсивности белого вещества мы анализировали перивентрикулярный лейкоареоз, который определяли как гиперинтенсивные перивентрикулярные колпачки или гладкие области белого вещества на FLAIR, исключая белое вещество изилин, U-волокна, мозолистое тело, внутреннюю капсулу, переднюю комиссуру и инфратенториальные области. Это связано с тем, что лейкоареоз предположительно имеет отличные от гиперинтенсивности глубокого белого вещества гистопатологические корреляты. Лакуны предположительно сосудистого происхождения определяли как круглые или овальные наполненные жидкостью полости (сигнал одинаковый с цереброспинальной жидкостью) диаметром 3–20 мм со следующими MPB-характеристиками: изо- или гипоинтенсивные в DWI, гипоинтенсивные во FLAIR, T1

Таблица 2

Частота выявления различных клинико-функциональных показателей в общей группе больных (n=88)

Показатель	Частота выявления показателя, абс. (%)
Возраст ≥ 65 лет	38 (43,2 %)
Количество баллов по шкале СНА ₂ DS ₂ -VAsC ≥ 2	76 (86,4 %)
Женщины	51 (57,9 %)
ФП	39 (44,3 %)
Сахарный диабет	16 (18,2 %)
Гипертоническая болезнь	83 (94,3 %)
Инсульт в анамнезе	12 (13,6 %)
III–IV ФК по NYHA	5 (5,7 %)
САД ≥ 160 мм рт. ст.	26 (29,6 %)
ДАД ≥ 100 мм рт. ст.	23 (26,1 %)
Клиренс креатинина < 90 мл/мин	50 (56,8 %)
ФВ ЛЖ < 40 %	3 (3,4 %)

и гиперинтенсивные в T2, обычно имеющие гиперинтенсивный ободок.

Также анализировали очаги размером 15–20 мм и больше с кортикально-субкортикальной локализацией в качестве поражений предположительно эмболического происхождения [20, 29]. Острые инсульты характеризовались гиперинтенсивным сигналом в DWI, в то время как сформированные ИГМ характеризовались гиперинтенсивным изображением в T2-режиме и гипоинтенсивным – в T1-режиме. Кистозные изменения характеризовались признаками кавитации (MPB-сигналом, аналогичным цереброспинальной жидкости) [30].

Отдельно выделена группа немых инфарктов головного мозга (НИМ), под которыми подразумевали визуализацию (размер поражения ≥ 3 мм) или нейроратологические доказательства инфаркта центральной нервной системы без анамнеза острой неврологической дисфункции, которая бы относилась к участку поражения [21]. В рамках данной группы анализировали недавние субкортикальные ИГМ с размером поражения < 15 мм и ≥ 15 мм, исключали гиперинтенсивность белого вещества головного мозга, так как согласно современным исследованиям данный вид поражения вещества головного мозга имеет тесную корреляционную взаимосвязь с возрастом [12]. Также НИМ разделяли на поверхностные (включая инфаркты коры, семиовального центра, мозжечка) и базальные или глубокие (стриато-капсулярные инфаркты в

базальных ганглиях, лучистом венце, таламусе и мосту).

Учитывая то, что анализируемые поражения головного мозга имеют одинаковое происхождение (или обусловлены заболеванием небольших артерий, или имеют кардиоэмболическое происхождение), мы объединили ИГМ независимо от их симптомности в группы с размером поражения < 15 мм и ≥ 15 мм. Это связано также с тем, что симптомность инфаркта обусловлена, прежде всего, его локализацией, в то время как каждую из групп объединяют определенные этиологический и патогенетический процессы.

Всем больным проводили трансторакальную эхокардиографию на ультразвуковых аппаратах Toshiba applio XG и Philips HD 11 XE по общепринятой методике с одновременным мониторингом ЭКГ. Показатели трансторакальной эхокардиографии получены из апикальной и парастернальной позиций с помощью режима 2D согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [14]: индекс объема ЛП, диаметр ЛП, КДО ЛЖ биплан и ФВ ЛЖ %.

Данные представлены в качестве среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Различия между группами больных анализировали с помощью критерия χ^2 для дискретных переменных [13]. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Значения $P < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Результаты и их обсуждение

Выявленные очаговые поражения вещества головного мозга по данным МРВ приведены в табл. 3. Их обнаруживали достаточно часто, несмотря на молодой средний возраст обследованных пациентов.

НИМ регистрировали у 17 (50 %) больных с перивентрикулярным лейкоарезом, а среди пациентов с НИМ лишь у 3 (15 %) отсутствовал перивентрикулярный лейкоарез ($\chi^2=23$; $P < 0,0001$).

Среди больных с НИМ у 18 (90 %) обнаружена субкортикальная гиперинтенсивность вещества головного мозга предположительно сосудистого происхождения, а среди пациентов с гиперинтенсивностью у 35,3 % обнаружены НИМ ($\chi^2=10,9$; $P=0,001$).

Таблица 3
Выявление очаговых поражений вещества головного мозга у обследованных пациентов

Показатель	Частота выявления, абс. (%)
Очаговые изменения, связанные с поражением небольших сосудов	
ГВГМ, включая перивентрикулярный лейкоарез	54 (61,4 %)
Лейкоарез перивентрикулярный	34 (38,6 %)
ГВГМ	50 (56,8 %)
Недавние субкортикальные инфаркты с размером поражения < 15 мм	6 (6,8 %)
Лакунарные	13 (14,8 %)
Микрогеморрагии	1 (1,1 %)
Инфаркты головного мозга ≥ 15 мм	22 (25 %)
Инсульты в анамнезе	8 (9,1 %)
ОНМК	6 (6,8 %)
Немые инфаркты головного мозга (всего)	20 (22,7 %)
Немые инфаркты головного мозга ≥ 15 мм	12 (13,6 %)
Поверхностные НИМ	16 (18,2 %)
Базальные НИМ	4 (4,6 %)

Примечание. ГВГМ – гиперинтенсивность, в том числе и субкортикальная, вещества головного мозга предположительно сосудистого происхождения.

Среди больных с недавними субкортикальными ИГМ с размером поражения < 15 мм у 5 (83,3 %) лиц выявлены НИМ, что составило 25 % от всей группы НИМ ($\chi^2=13,5$; $P=0,001$). Кроме того, 4 (20 %) НИМ имели МРВ-характеристики недавних субкортикальных ИГМ с размером поражения < 15 мм.

В 7 (53,8 %) случаях обнаруженные лакуны исходно были НИМ, а 4 (30,8 %) НИМ обнаружены у пациентов с лакунарными инсультами в анамнезе ($\chi^2=33$; $P < 0,0001$).

Среди больных с ОНМК у 5 (55,6 %) обнаружены НИМ, что составило 25 % от всей группы НИМ ($\chi^2=6,1$; $P=0,01$). А среди пациентов с инсультом в анамнезе НИМ, не связанные с инсультом, обнаружены у 2 (50 %) лиц с лакунарным инсультом и у 4 (50 %) пациентов с инсультом с размером поражения ≥ 15 мм ($\chi^2=9,2$; $P=0,01$; рис. 1, 2).

Таким образом, НИМ являются частой находкой у больных с симптомными нарушениями мозгового кровообращения, а лакунарные ИГМ часто оказываются бессимптомными.

Распределение НИМ у пациентов с ФП представлено на рис. 3–5. НИМ обнаружены у 12 (30,7 %) лиц с ФП и у 8 (16,3 %) – без ФП ($P=0,1$).

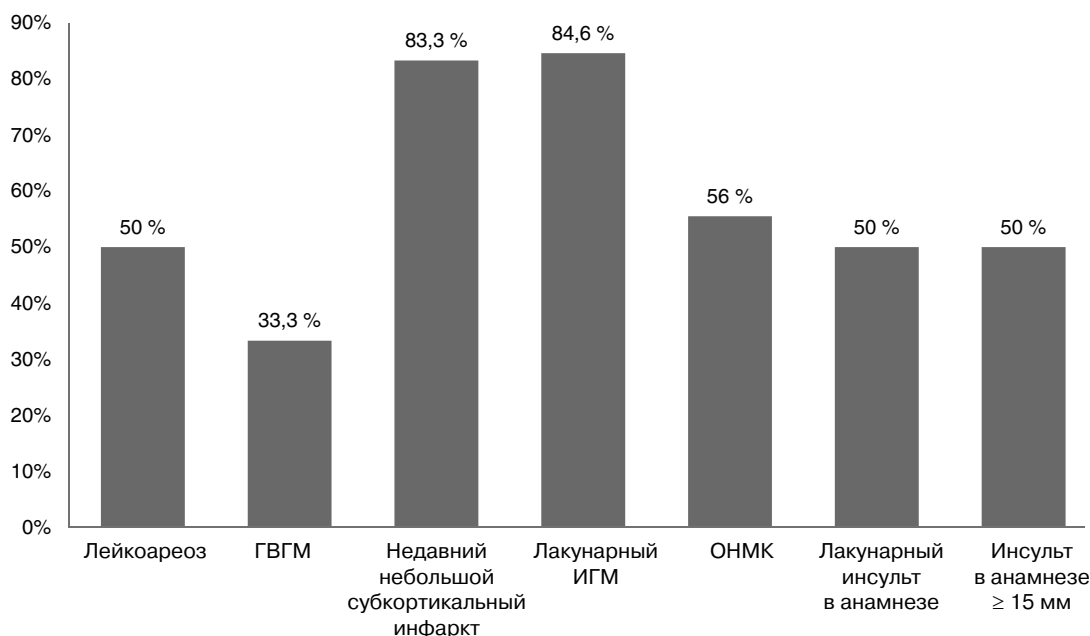


Рис. 1. Обнаружение немых инфарктов головного мозга в различных группах пациентов.

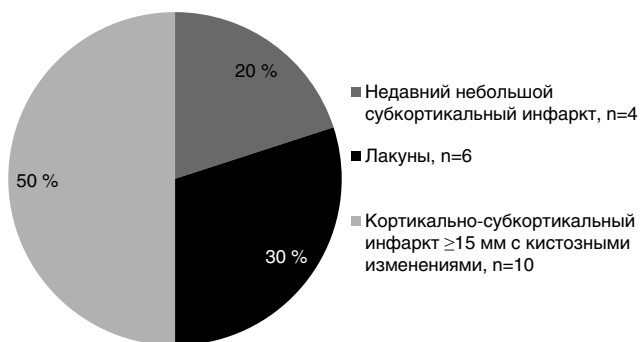


Рис. 2. МРВ-характеристика виявлених НІМ в абсолютному і процентному відношеннях.

В то же время количество случаев НІМ с размером поражения ≥ 15 мм было достоверно выше у больных с ФП ($P=0,02$). Выявление лакунарных НІМ не отличалось у пациентов с ФП и синусовым ритмом, и в то же время у лиц с ФП более частой находкой были крупные кортикально-субкортикальные НІМ (см. рис. 4). Кроме того, средний диаметр 5,1 % недавних НІМ у пациентов с ФП был равен 15 мм, а у больных с синусовым ритмом – 7,35 мм.

В целом недавние ИГМ обнаружены у 12 (13,6 %) пациентов: 50 % из них были лакунарными с диаметром очага в среднем ($9,0 \pm 3,5$) мм, а 50 % – крупными кортикально-субкортикальными повреждениями с диаметром очага в

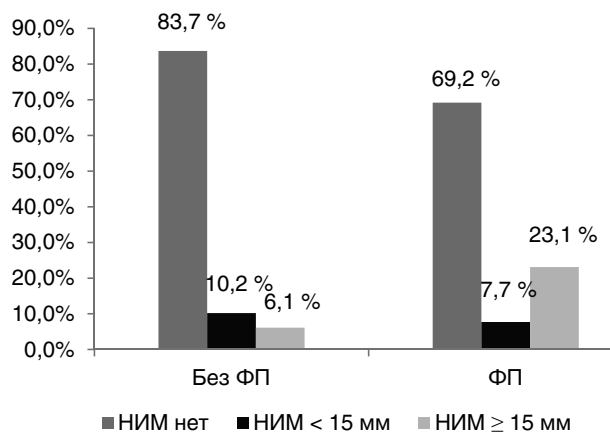


Рис. 3. Немые инфаркты головного мозга с размером поражения < 15 мм и ≥ 15 мм у больных с ФП и синусовым ритмом.

среднем ($51,7 \pm 32,8$) мм ($P=0,01$). Инсульты в анамнезе (12 (13,6 %)) также были либо лакунарными (4 (33,3 %)) со средним диаметром ($9,0 \pm 3,5$) мм, либо крупными кортикально-субкортикальными повреждениями с кистозными изменениями и диаметром очага в среднем ($51,6 \pm 29,9$) мм.

ИГМ чаще обнаруживали у пациентов с ФП, при этом частота инфарктов с размером поражения < 15 мм достоверно не отличалась у больных с ФП и синусовым ритмом (рис. 6).

Анализ предикторов возникновения ИГМ, приведенных в табл. 4, показал, что в обеих

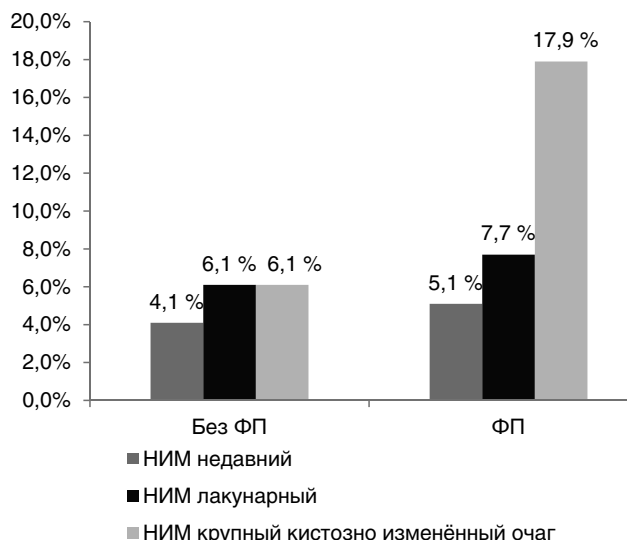
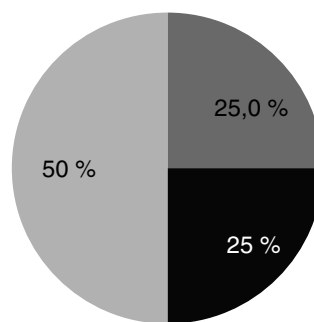


Рис. 4. МРВ-характеристика немых инфарктов головного мозга у больных с ФП и синусовым ритмом.



- Недавний НИМ ≥ 15 мм, n=2
- Лакунарный инфаркт, n=2
- Кортикально-субкортикальный инфаркт ≥ 15 мм с кистозными изменениями, n=4

Рис. 5. МРВ-характеристика обнаруженных немых инфарктов головного мозга у больных с ФП без нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

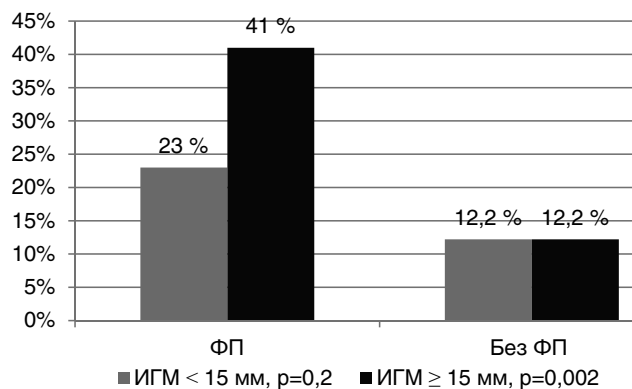


Рис. 6. Обнаружение инфарктов головного мозга у пациентов с ФП и синусовым ритмом.

Таблица 4

Факторы, ассоциированные с инфарктами головного мозга с размером поражения < 15 мм и ≥ 15 мм по результатам унивариантного анализа

Показатель	ИГМ < 15 мм (n=15)		ИГМ ≥ 15 мм (n=22)	
	χ^2	P	χ^2	P
Перивентрикулярный лейкоареоз	13,0	0,0003	18,5	0,00002
ГВГМ	3,9	0,05	7,4	0,006
Мужской пол	4,5	0,03	0,8	0,4
Возраст ≥ 65 лет	0,07	0,7	0,06	0,8
ФП	1,8	0,5	9,6	0,002
САД ≥ 160 мм рт. ст.	2,5	0,1	0,7	0,4
СНА ₂ DS ₂ -VASC	6,0	0,05	7,5	0,006
ФК по NYHA	6,6	0,02	15	0,0001
Сахарный диабет	0,3	0,6	0,4	0,5
ФВ ЛЖ < 40 %	5,4	0,02	2,9	0,1
Клиренс креатинина < 90 мл/мин	0,7	0,4	1,6	0,2
Постинфарктный кардиосклероз	8,1	0,004	5,0	0,03

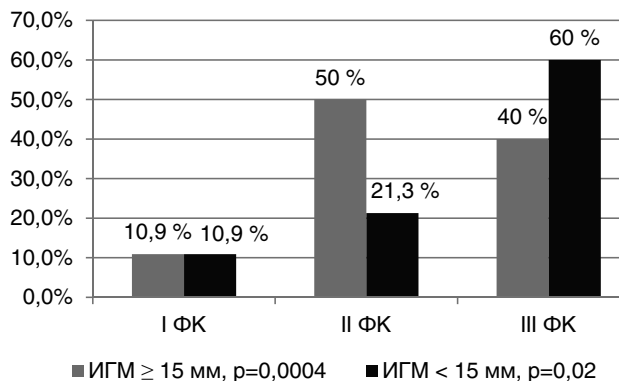


Рис. 7. Обнаружение инфарктов головного мозга у пациентов с различным функциональным классом по NYHA.

группах (с размером поражения < 15 мм и ≥ 15 мм) обнаружение ИГМ было достоверно взаимосвязано с постинфарктным кардиосклерозом и ФК сердечной недостаточности по NYHA (рис. 7). Наиболее тесная корреляционная связь в обеих группах была с перивентрикулярным лейкоареозом. Следует отметить, что перивентрикулярный лейкоареоз с высокой степенью достоверности также ассоциировался с ОНМК ($\chi^2=11$; P=0,001) и с недавними поражениями

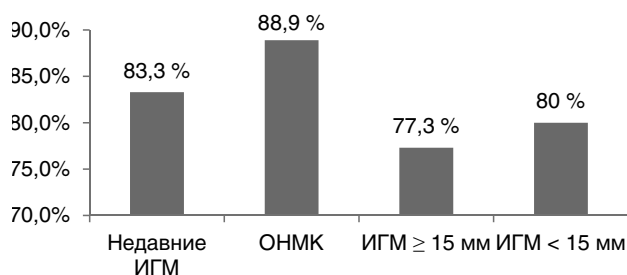


Рис. 8. Обнаружение перивентрикулярного лейкоареоза в группах пациентов с ОНМК, инсультами в анамнезе и инфарктами головного мозга < 15 мм и ≥ 15 мм.

вещества головного мозга ($\chi^2=11,7$; $P=0,0006$; рис. 8). В то же время, отличительной чертой ИГМ с размером поражения ≥ 15 мм была их ассоциация с ФП и суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (рис. 9, 10).

Связь между инсультом и ФП доказана во многих исследованиях и не нуждается в детализации [6]. В то же время, тема НИМ у пациентов с ФП активно обсуждается и в настоящее время. По данным МРВ НИМ обнаруживают в 8–28 % случаев в общей популяции [25]. В нашем исследовании у больных с ФП лакунарные ИГМ регистрировали у 3 (7,7 %) лиц, а в остальных случаях НИМ были крупными кортикально-субкортикальными ИГМ: 2 (5,1 %) – были недавними, а 7 (17,9 %) – крупными кортикально-субкортикальными очагами с кистозными изменениями. Эти данные близки к результатам исследования W.T.Jr. Longstreth и соавторов, в котором кортикальные НИМ обнаружены у 5 (19 %), а лакунарные – у 3 (11 %) из 26 пациентов с ФП. Авторы сделали вывод, что выявление кортикальных ИГМ достоверно ассоциировалось с обнаружением ФП на ЭКГ незадолго до проведения МРВ [15]. T. Saito и соавторы регистрировали НИМ у 42 (31 %) из 131 пациента с ФП [22], K. Strach и соавторы – у 9 (18 %) из 51 больного

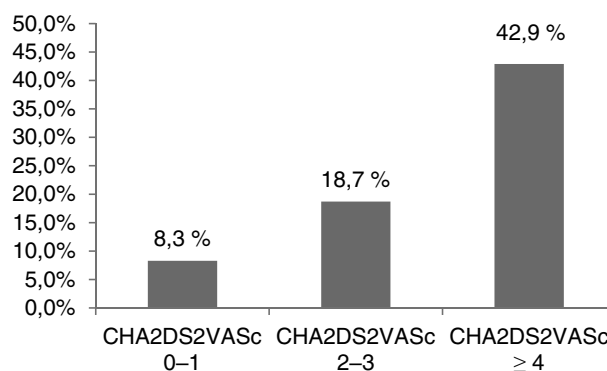


Рис. 9. Обнаружение инфарктов головного мозга ≥ 15 мм у пациентов с различной суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc.

с ФП [24]. В некоторых исследованиях изучали взаимосвязь между НИМ и формой ФП. R. Marfella и соавторы обнаруживали НИМ у пациентов с пароксизмальной ФП достоверно ($P<0,01$) чаще, чем у больных без ФП (соответственно у 61 и 29 %) [17]. M. Guidotti и соавторы обнаруживали НИМ у пациентов с персистирующей ФП также достоверно ($P<0,05$) чаще, чем в контрольной группе (соответственно у 44,4 и 11,1 %) [10]. При исключении пациентов с инсультами в анамнезе общее количество НИМ у лиц с ФП в нашем исследовании составило 25,8 %: 2 (6,4 %) случая – лакунарные НИМ с размером поражения < 15 мм и 6 (19,4 %) – с размером ≥ 15 мм. Это согласуется с данными недавнего метаанализа МРВ-исследований, в котором распространенность НИМ у пациентов с ФП без инсульта в анамнезе составила 31–40 % [11].

Понятие бессимптомности при обнаружении ИГМ активно обсуждают в современной литературе. В NINCDS Stroke Data Bank у больных с инсультом обнаруживали бессимптомные поверхностные корковые повреждения чаще в

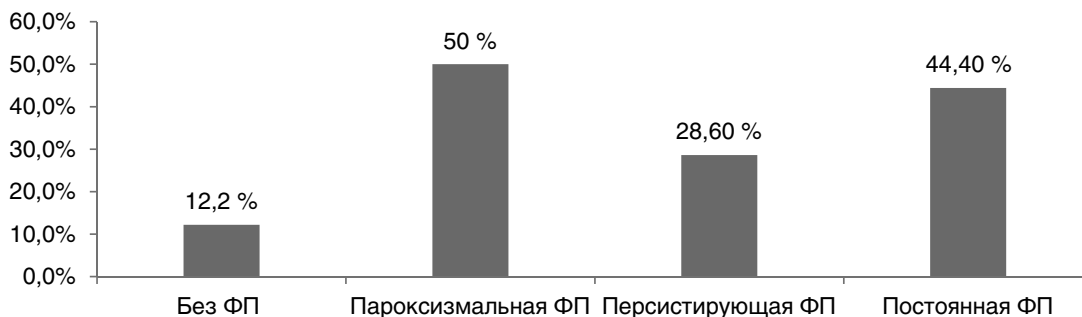


Рис. 10. Обнаружение инфарктов головного мозга ≥ 15 мм у пациентов различными формами ФП.

правой гемисфере мозга [7]. Эти повреждения обычно относили к немым, поскольку они не сопровождались классическими синдромами, характерными для инсульта. Однако они не обязательно являются бессимптомными, поскольку больные могут иметь когнитивные расстройства, нарушения походки или другие проявления функционального дефицита. При отсутствии остро развивающегося синдрома инсульта таких больных могут рассматривать с точки зрения наличия подострых или хронических симптомов и/или признаков инсульта [18].

С клинической точки зрения, при выявлении ИГМ важна его дифференциация относительно возможно эмболического происхождения. Локализация инфаркта может указывать на механизм его формирования. Кортикальные и субкортикальные клиновидные инфаркты указывают на тромбоэмболический механизм [2]. В то же время, глубокие ИГМ с небольшим размером поражения в белом веществе указывают на заболевание небольших артерий, а инфаркты зоны наружного водораздела – на гипоперфузию из-за эмболии проксимальной части крупной артерии [3].

Хотя НИМ не проявляются клинической картиной инсульта, они связаны с определенной неврологической симптоматикой и ассоциируются с увеличением риска выявления симптомного инсульта и деменции соответственно в 3 и 2 раза [26, 27]. В некоторых исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между НИМ и смертностью [4]. Поэтому большая распространенность НИМ у пациентов с ФП ставит данную популяцию в зону большего риска когнитивных нарушений, будущего инсульта и инвалидизации. Антикоагулянтная терапия (АКТ) является основой профилактики тромбоэмболических осложнений, которые могут приводить к НИМ или симптомному инульту у больных с ФП. Хотя доказано неоспоримое преимущество АКТ для профилактики инсульта у пациентов с ФП, ее влияние на предупреждение НИМ остается неясным. Два исследования не подтвердили снижение частоты возникновения НИМ при АКТ [8, 24]. Поэтому необходимы новые испытания для определения связи между АКТ и снижением частоты НИМ и выяснения, будет ли данное снижение приводить к уменьшению количества случаев симптомного инсульта, деменции, смерти.

В нашем исследовании во всех группах выявление ИГМ с высокой степенью достовер-

ности ассоциировалось с лейкоареозом. В исследовании CHS наиболее сильным независимым фактором риска также оказалась степень выраженности перивентрикулярного лейкоареоза. Авторы предположили, что изменения белого вещества и ИГМ, как клинически явные, так и скрытые, имеют общие факторы риска и поэтому могут быть различными клиническими проявлениями цереброваскулярного заболевания [16]. Увеличение объема лейкоареоза независимо ассоциировалось с риском возникновения инсульта в исследовании E. Arsava и соавторов, обнаруживших, что при перивентрикулярном лейкоареозе нарушается целостность трактов белого вещества, соединяющих различные участки головного мозга, что снижает его способность компенсировать утраченные функции и способствует развитию клинической картины инсульта в случае возникновения ИГМ [1]. Патологические находки при лейкоареозе включают аксональные изменения в диапазоне от небольшой демиелинизации до выраженных аксональных разрывов. Выраженность этих патологических изменений коррелирует с распространенностью лейкоареоза по данным МРВ [9]. Исследования транскраниальной магнитной стимуляции, функциональной МРВ и диффузионно-тензорной визуализации показывают, что включение и реорганизация областей головного мозга, как на стороне поражения, так и на противоположной стороне, в период восстановления после инсульта требует наличия интактных связей между различными участками головного мозга [23]. Таким образом, лейкоареоз нельзя рассматривать как возрастную находку, поскольку его обнаружение и выраженность также взаимосвязаны с прогрессированием неврологического дефицита у пациентов с ИГМ.

Выводы

1. Основным поражением головного мозга, обнаруженным при магнитно-резонансной визуализации, была гиперинтенсивность белого вещества головного мозга, включая лейкоареоз.

2. Инфаркты головного мозга чаще обнаруживали в группе больных с фибрилляцией предсердий. Отличительными особенностями поражений при фибрилляции предсердий были больший размер повреждения и кортикальная локализация.

3. Перивентрикулярний лейкоареоз с високою ступенню достовірності связан как с симптомными инсультами, так и с немими инфарктами головного мозга и является фактором риска развития симптомного инсульта.

Литература

- Arsava E., Bayrlee A., Vangel M. et al. Severity of leukoaraiosis determines clinical phenotype after brain infarction // *Neurology*.– 2011.– Vol. 77 (1).– P. 55–61.
- Bogousslavsky J. Topographic patterns of cerebral infarcts // *Cerebrovasc Dis.*– 1991.– Vol. 1 (Suppl. 1).– P. 61–68.
- Bogousslavsky J., Regli F. Unilateral watershed cerebral infarcts // *Neurology*.– 1986.– Vol. 36.– P. 373–377.
- Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S. et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*– 2006.– Vol. 15.– P. 57–63.
- Brant-Zawadzki M., Fein G., Van Dyke C. et al. MR imaging of the aging brain // *Am. J. Neuroradiol.*– 1985.– Vol. 6.– P. 675–682.
- Camm J., Kirchhof P., Lip G. et al. 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.
- Chodosh E.H., Foulkes M.A., Kase C.S. et al. Silent stroke in the NINCDS Stroke Data Bank // *Neurology*.– 1988.– Vol. 38.– P. 1674–1679.
- Ezekowitz M.D., James K.E., Nazarian S.M. et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators // *Circulation*.– 1995.– Vol. 92.– P. 2178–2182.
- Fazekas F., Schmidt R., Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*– 1998.– Vol. 9 (Suppl. 1).– P. 2–5.
- Guidotti M., Tadeo G., Zanasi S., Pellegrini G. Silent cerebral ischemia in patients with chronic atrial fibrillation – a case-control study // *Ir. J. Med. Sci.*– 1990.– Vol. 159.– P. 96–97.
- Kalantarian S., Ay H., Gollub R., Lee H. et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.*– 2014.– Vol. 161 (9).– P. 650–658.
- Kim K., MacFall J., Payne M. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly // *Biol. Psychiatry*.– 2008 – Vol. 64 (4).– P. 273–280.
- Kutner M., Nachtsheim C., Neter J. *Applied Linear Regression Models*, 4th ed. 2004.
- Lang R., Bierig M., Devereux R. et al., Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2005.– Vol. 18.– P. 1440–1463.
- Longstreth W.T.Jr., Dulberg C., Manolio T.A. et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study // *Stroke*.– 2002.– Vol. 33.– P. 2376–2382.
- Longstreth W.T.Jr., Bernick C., Manolio T.A. et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study // *Arch. Neurol.*– 1998.– Vol. 55.– P. 1217–1225.
- Marfella R., Sasso F.C., Siniscalchi M. et al. Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 525–530.
- Meagher E., Grace P.A., Bouchier-Hayes D. Are CT infarcts a separate risk factor in patients with transient cerebral ischaemic episodes? // *Eur. J. Vasc. Surg.*– 1991.– Vol. 5.– P. 165–167.
- Price T., Manolio T., Kronmal R. et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study: CHS Collaborative Research Group // *Stroke*.– 1997.– Vol. 28.– P. 1158–1164.
- Ringelstein E.B., Koschorke S., Holling A. et al. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions // *Ann. Neurol.*– 1989.– Vol. 26.– P. 759–765.
- Sacco R., Kasner S., Broderic J. et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2013/05/07/STR.0b013e318296aeca>.
- Saito T., Kawamura Y., Tanabe Y. et al. Cerebral microbleeds and asymptomatic cerebral infarctions in patients with atrial fibrillation // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*– 2014.– Vol. 23.– P. 1616–1622.
- Schaechter J.D., Fricker Z.P., Perdue K.L. et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients // *Hum. Brain Mapp.*– 2009.– Vol. 30.– P. 3461–3474.
- Strach K., Meyer C., Hackenbroch M. et al. Long-term fate of left atrial thrombi and incidence of cerebral embolism under continuous anticoagulation therapy // *Rofo*.– 2005.– Vol. 177.– P. 1706–1712.
- Vermeer S.E., Longstreth W.T.Jr., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review // *Lancet Neurol.*– 2007.– Vol. 6.– P. 611–619.
- Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J. et al. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study // *Stroke*.– 2003.– Vol. 34.– P. 1126–1129.
- Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // *New Engl. J. Med.*– 2003.– Vol. 348.– P. 1215–1222.
- Wardlaw J., Smith E., Biessels G. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *Lancet Neurol.*– 2013.– Vol. 12 (8).– P. 822–838.
- Weiller C., Ringelstein E.B., Reiche W. et al. The large striatocapsular infarct. A clinical and pathophysiological entity // *Arch. Neurol.*– 1990.– Vol. 47.– P. 1085–1091.
- Wessels T., Röttger C., Jauss M. et al. Identification of Embolic Stroke Patterns by Diffusion-Weighted MRI in Clinically Defined Lacunar Stroke Syndromes // *Stroke*.– 2005.– Vol. 36.– P. 757–761.

Поступила 4.05.2015 г.

Магнітно-резонансна діагностика уражень головного мозку у хворих з фібриляцією передсердь неклапанного походження

А.О. Бородай, С.В. Федьків, Е.С. Бородай, Т.М. Шаповалов, О.В. Бачинський, О.С. Сичов

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

Мета роботи – оцінити морфологічні характеристики ураження головного мозку у хворих з фібриляцією передсердь та без неї за даними магнітно-резонансної візуалізації (МРВ).

Матеріал і методи. У проспективному зрізовому дослідженні взяли участь 88 хворих, 39 (44,3 %) – з фібриляцією передсердь (ФП) і 49 (55,7 %) – без ФП, із синусовим ритмом. Гіпертонічну хворобу виявлено у 89,7 % пацієнтів з ФП та у 98 % – із синусовим ритмом. Усім хворим проведено МРВ головного мозку.

Результати. В обстежених часто виявляли ураження білої речовини головного мозку. У хворих з ФП частота німих інфарктів головного мозку ≥ 15 мм була достовірно більшою, ніж у пацієнтів із синусовим ритмом (23,1 проти 6,1 %; $P=0,02$). При уніваріантному аналізі з групою інфарктів головного мозку ≥ 15 мм із кортикально-субкортикальною локалізацією були найбільш тісно пов'язані: перивентрикулярний лейкоареоз ($P<0,0001$), гіперінтенсивність білої речовини головного мозку ($P=0,006$), сума балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc ($P=0,006$), функціональний клас серцевої недостатності за NYHA ($P=0,0001$), ФП ($P=0,002$) та післяінфарктний кардіосклероз ($P=0,03$).

Висновки. Основним ураженням головного мозку, яке виявляли при МРВ, була гіперінтенсивність білої речовини головного мозку, зокрема лейкоареоз. Інфаркти головного мозку траплялися частіше у хворих з ФП. Особливістю уражень при ФП були більший розмір ураження і кортикальна локалізація. Перивентрикулярний лейкоареоз з високим ступенем достовірності пов'язаний як із симптомними інсультами, так і з німими інфарктами головного мозку і є чинником ризику розвитку симптомного інсульту.

Ключові слова: магнітно-резонансна візуалізація, фібриляція передсердь, інсульт, інфаркт головного мозку, лейкоареоз.

MRI-defined brain lesions in patients with non-valvular atrial fibrillation

А.О. Borodai, S.V. Fedkiv, E.S. Borodai, T.M. Shapovalov, O.V. Bachinskii, O.S. Sycho

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

The aim – to evaluate MRI-defined brain lesions in patients with atrial fibrillation (AF) and sinus rhythm.

Material and methods. In a prospective cross sectional study we examined 88 patients, among them 39 (44.3 %) with atrial fibrillation (AF) and others with sinus rhythm without previous history of AF, by MRI. Arterial hypertension was detected in 89.7 % of patients with AF and in 98 % of patients with sinus rhythm.

Results. The prevalence of silent cerebral infarctions ≥ 15 mm was higher in patients with AF than in sinus rhythm (23.1 vs 6.1 %, $P=0.02$). In univariate analysis periventricular leukoaraiosis ($P<0.0001$), white matter hyperintensity ($P=0.006$), heart failure NYHA class ($P=0.0001$), CHA₂DS₂-VASc score ($P=0.006$), atrial fibrillation ($P=0.002$) and history of myocardial infarction ($P=0.03$) were associated with cortical-subcortical cerebral infarctions ≥ 15 mm.

Conclusions. White matter hyperintensity including leukoaraiosis was a main MRI-defined white matter lesion. Prevalence of cerebral infarctions was higher in patients with AF. Lesions in patients with AF were predominantly cortical and had a large ≥ 15 mm diameter. Periventricular leukoaraiosis was associated with overt stroke and silent cerebral infarctions with high degree of accuracy and according to current concepts should be considered a risk factor of the overt stroke.

Key words: magnetic resonance imaging, atrial fibrillation, stroke, cerebral infarctions, leukoaraiosis.

УДК 616.12-02-055.2-618.173

Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності менопаузи

О.І. Мітченко¹, М.Н. Мамедов², Т.В. Колесник³, А.Д. Деєв²,
В.Ю. Романов¹, Г.Я. Ілюшина¹

від імені робочої групи українсько-російського дослідження 20 факторів ризику
в м. Дніпропетровську *

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

² ФДМ «Державний науково-дослідний центр профілактичної медицини» МОЗ РФ, Москва, РФ

³ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

КЛЮЧОВІ СЛОВА: чинники серцево-судинного ризику, поширеність, менопауза

Унаслідок значного зростання тривалості життя населення в усьому світі популяція жінок віком понад 60 років до 2050 р. становитиме більше 30 % їх загальної кількості. Думка про те, що на серцево-судинні захворювання (ССЗ) хворіють в основному чоловіки, поступово змінюється як у лікарів, так і у пацієнтів [1, 11, 12]. Смертність від ССЗ в європейських країнах, відповідно до Рекомендацій з профілактики ССЗ Європейського товариства кардіологів (2012), становить 42 % у жінок, у той час як у чоловіків – 38 % [9]. В Україні, за статистичними даними МОЗ, у 2012 р. також переважала смертність від ССЗ у жінок (57,2 проти 42,8 % у чоловіків) [7]. Найбільш переконливим доказом необхідності аналізу чинників ризику і їх внеску в захворюваність і смертність від ССЗ є досвід кардіологів США, де останніми роками значні інвестиції у боротьбу з цією головною проблемою здоров'я у жінок зумовили значні наукові й медичні досягнення [13, 14]. Так, смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) у 2007 р. дорівнювала 95,7 на 100 000 жінок, що становить лише одну третину від аналогічного показника в 1980 р. [16]. Вважають, що на 50 % це пов'язано зі зменшенням поширеності основних чинників ризику і ще на 50 % – з активним лікуванням ІХС, що передбачає і заходи вторинної профілактики.

За останнє десятиліття результати виконаного в США великомасштабного рандомізованого дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» зазнали поглибленої додаткової оцінки, що багато в чому допомогло переосмислити методи профілактики ССЗ у жінок [18]. Незважаючи на певні успіхи, досягнуті останніми роками, проблема ССЗ у жіночій популяції залишається одним із головних викликів ХХІ ст., соціально-економічний тягар якої буде зростати внаслідок різкого збільшення кількості жінок старшого віку. Донедавна більшість багатоцентрових контрольованих досліджень у кардіології проводили, в основному, в чоловіків з урахуванням їх відносно ранньої захворюваності й смертності, рекомендації з профілактики та лікування ССЗ формували, не враховуючи статевих відмінностей, але зараз ситуація кардинально змінюється. Визначено істотні відмінності епідеміології, симптоматики, динаміки розвитку та прогнозу ССЗ у жінок, зокрема пізніший, приблизно на 10 років, їх розвиток порівняно з чоловіками, в яких супутні хронічні захворювання можуть маскувати клінічну картину й ускладнювати діагностику [8, 9]. Жінок рідше скеровують на консультацію до кардіолога, у зв'язку з чим вони з меншою ймовірністю отримують адекватне медикamentозне лікування, ефективність хірургічного

* Список членів робочої групи наведено в додатку до статті.

Мітченко Олена Іванівна, д. мед. н., проф., зав. відділу
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5

лікування у них також нижча порівняно з чоловіками [5]. У багатьох документах докладно висвітлено відмінності та значущість багатьох із традиційних серцево-судинних чинників ризику і окремих характеристик ССЗ у жінок [2]. Останніми роками завдяки зусиллю Міжнародної асоціації з менопаузи більше уваги стали приділяти менопаузальному стану як специфічному чиннику ризику виникнення ССЗ [13]. На цей час в Європі середня тривалість життя жінок перевищує 80 років, а оскільки вік настання менопаузи значно не змінюється (у середньому 51,3 року) тривалість постменопаузи становить приблизно 30–40 % загальної тривалості її життя. Незважаючи на те, що своєчасна менопауза належить до фізіологічних явищ, вона є передвісником багатьох потенційних проблем зі здоров'ям, які можуть вплинути не лише на якість, а іноді й на тривалість життя жінки.

В Україні бракує широкомасштабних популяційних досліджень, присвячених аналізу не тільки класичних факторів серцево-судинного ризику, а й власне кардіометаболічних чинників формування кардіальної патології та цукрового діабету (ЦД) у жінок [3, 4].

Мета роботи – здійснити субаналіз чинників серцево-судинного та кардіометаболічного ризику в жіночій когорті великого популяційного дослідження, проведеного в м. Дніпропетровську у 2009–2013 рр., залежно від наявності менопаузи.

Матеріал і методи

Протокол дослідження передбачав визначення та оцінку 20 чинників серцево-судинного ризику в 1000 респондентів з міського населення України в Дніпропетровську [6], а субаналіз, наведений у цій публікації, стосувався лише респондентів жіночої статі (n=532) віком 30–69 років.

У субаналізі досліджували такі характеристики: 1) наявність менопаузи та вік її настання; 2) антропометричні дані (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ)); 3) показники абдомінального ожиріння (окружність талії (ОТ), окружність стегон, їх співвідношення); 4) рівень фізичної активності; 5) рівень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску (АТ) на 1-й і 2-й хвилині дослідження, анамнез артеріальної гіпертензії (АГ) та її лікування; 6) ліпідний спектр крові (вміст загального холестерину (ЗХС), холе-

стерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), коефіцієнт атерогенності); 7) глікемічний статус (рівні глюкози та інсуліну натще, інсуліночутливість за індексом НОМА, анамнез ЦД); 8) статус курця.

Слід відзначити високий (72 %) відгук респондентів, які взяли участь. Аналіз отриманих даних проведено у ФДМ «Державний науководослідний центр профілактичної медицини» МОЗ РФ відповідно до стандартів медичної статистики двома методами стандартизації: прямим за віком відповідно до протоколу WHO MONICA Project. MONICA Manual (1998–1999) [17] і регресійним – в узагальненій лінійній моделі (процедура SAS PROCGLM) [15].

Результати та їх обговорення

Проведено аналіз епідеміологічних характеристик жіночої когорти міської популяції в м. Дніпропетровську (n=532) залежно від наявності менопаузи. Обстежених розділили на дві групи: I групу становили 217 жінок репродуктивного віку (віком у середньому (39,7±0,4) року), II групу – 315 жінок у постменопаузальний період (віком у середньому (57,6±0,3) року). Привертає увагу ранній термін настання менопаузи в українській популяції, який реєстрували за анамнестичними даними, – (48,9±0,3) року, в той час як у Європі менопауза починається майже на 3 роки пізніше, в середньому у віці 51,3 року [9, 10]. Дочасне настання менопаузи в українській популяції може призвести до зростання захворюваності та смертності від ССЗ.

Антропометричні дані залежно від наявності менопаузи

Відповідно до результатів проведеного аналізу респонденти характеризувалися збільшенням ІМТ (у середньому до (28,1±0,2) кг/м²), що відповідало наявності надлишкової маси тіла в обох групах. Проте характеристики груп достовірно відрізнялися. Так, якщо в жінок I групи (репродуктивного віку) середній ІМТ становив (26,7±0,5) кг/м² і був на межі з нормативними характеристиками, то в респондентів II групи постменопаузальний статус супроводжувався зростанням ІМТ до (29,4±0,4) кг/м² і межував з параметрами, характерними для

Таблиця 1

Поширеність варіантів надлишкової маси тіла та абдомінального типу ожиріння залежно від наявності менопаузи (%)

Показник	I група	II група
Маса тіла в нормі	41,6±4,7	18,6±3,2*
Надлишкова маса тіла	35,1±4,5	37,7±4,0
Ожиріння I ступеня	16,1±2,5	30,7±2,8*
Ожиріння II ступеня	5,8±1,2	11,6±1,5*
Ожиріння III ступеня	1,4±1,1	1,4±1,0
ОТ > 80 см	64,3±2,6	90,3±1,8*
ОТ > 88 см	26,4±1,8	48,2±2,0*

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів I групи ($P < 0,01$).

ожиріння ($P < 0,01$). Цей факт знайшов своє відображення в подальшому розподілі поширеності надлишкової маси тіла та ожиріння в групах (табл. 1), що демонструє сумарне зростання його з 58,4 % в репродуктивному віці до 81,4 % в період менопаузи.

Аналогічну залежність від наявності менопаузи зареєстровано також у виявленні абдомінального типу ожиріння, який найбільш тісно асоціюється з прогресуванням серцево-судинного та кардіометаболічного ризику. ОТ в обстеженій популяції становила в середньому (89,9±0,7) см, що значно перевищувало як європейські, так і американські нормативи і свідчило про наявність ознак абдомінального ожиріння в популяції. Проте при детальному аналізі встановлено прогресування цієї характеристики з віком і настанням менопаузи. Відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань 2012 р. [10] абдомінальне ожиріння за показником ОТ більше 80 см визначено в середньому в 77,3 % обстежених: у 64,3 % жінок репродуктивного віку і в 90,3 % жінок у період менопаузи. Водночас абдомінальний тип

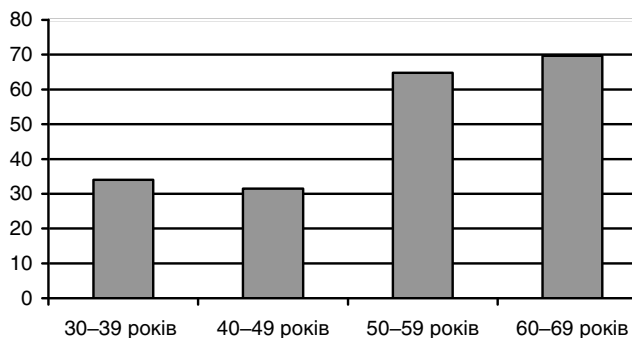


Рис. 1. Поширеність АГ у вікових групах жінок.

ожиріння за критерієм Американської асоціації серця (2001), який діагностують при ОТ понад 88 см, виявлено в середньому в 37,3 %: у 26,4 % в I групі та в 48,2 % – в II. Отримані результати зіставні з показником поширеності такого чинника ризику, як гіподинамія, який діагностовано у (33,7±2,1) % всіх обстежених, проте зазначено зростання його з віком та настанням менопаузи від (27,8±3,8) % у групі репродуктивного віку до (39,5±4,1) % – у жінок у період менопаузи.

Поширеність артеріальної гіпертензії залежно від наявності менопаузи

Для аналізу поширеності АГ враховували дані про виявлення підвищення САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. при дворазовому вимірюванні АТ на 1-й і 2-й хвилині дослідження, враховували також тривалість анамнезу АГ, зокрема відомості про прийом антигіпертензивних препаратів. На момент обстеження АГ виявлено у 52,8 % жінок, із них у 1,6 % – уперше. Відзначено прогресивне збільшення поширеності АГ у віковому аспекті. Так, у віковій групі 30–39 років АГ виявлено у 34,0 % жінок, у віці 40–49 років – у 31,5 % з наступним дворазовим збільшенням у віці 50–59 років – до 64,8 %, а у віці 60–69 років поширеність АГ досягла 69,7 % (рис. 1).

Особливістю отриманих нами даних є не тільки збільшення поширеності АГ у популяції в цілому (45,7 проти 32 % у попередніх українських популяційних дослідженнях) і більша частота її виявлення у відповідних вікових групах порівняно з даними інших авторів, а й істотне переважання АГ у жіночій когорті порівняно з чоловічою у всіх вікових категоріях, яке раніше не виявлялося [3, 4].

Слід зазначити, що до аналізу поширеності АГ були залучені як показники САТ і ДАТ на момент обстеження, так і наявність анамнезу АГ у обстежених на тлі антигіпертензивного лікування. Відміни антигіпертензивних препаратів на момент обстеження не вимагалось. За результатами порівняння середніх параметрів зареєстрованого АТ відслідковується достовірне зростання частоти виявлення АГ залежно від настання менопаузи з (30,2±4,4) % у I групі до (68,1±3,6) % у II групі (рис. 2).

Поширеність порушень ліпідного обміну залежно від наявності менопаузи

Беручи до уваги необхідність повноцінної характеристики ліпідного спектра в обстежених

Таблиця 2

Поширеність порушень ліпідного обміну в жіночій популяції залежно від наявності менопаузи (%)

Показник	I група	II група	Разом
ЗХС > 5,0 ммоль/л	59,9±2,5	83,7±1,0*	71,8±1,9
ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л	56,4±2,7	75,5±1,6*	65,9±2,1
ТГ > 1,7 ммоль/л	17,1±1,5	35,4±2,2*	26,2±1,8
ХС ЛПВЩ < 1,3 ммоль/л	22,0±1,9	24,6±1,9	24,0±1,9

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнток I групи ($P < 0,01$). Те саме в табл. 3.

респондентів, а також той факт, що найбільш прогностично значущий рівень ХС ЛПНЩ визначається в Україні розрахунковим методом за формулою W. Friedewald, ми проаналізували в жіночій когорті популяції рівні загального холестерину > 5,0 ммоль/л відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2011), Українського товариства кардіологів (2011) та Міжнародного товариства з атеросклерозу (2013). Встановлено, що поширеність гіперхолестеринемії в міській популяції становить у середньому 71,8 % у жінок, при цьому зареєстровано збільшення поширеності з віком. У жінок спостерігають стабільне збільшення поширеності гіперхолестеринемії з 45,2 % у віковій групі 30–39 років до 86,0 % у віці 60–69 років. При цьому в респондентів I групи (репродуктивного віку) частота виявлення гіперхолестеринемії становила (59,9±2,5) %, у той час, як у пацієнток II групи (у період менопаузи) – (83,7±1,0) % (табл. 2).

Низький рівень ХС ЛПВЩ (< 1,3 ммоль/л для жінок) не був характерною рисою для обстеженої популяції. Лише 24,0 % жінок у середньому мали цей чинник ризику розвитку ССЗ, причому зі збільшенням віку зазначений показник дещо

зростає: з 22,0 % у жінок віком 30–39 років до 24,6 % у жінок віком 60–69 років, проте достовірної різниці залежності рівня ХС ЛПВЩ від настання менопаузи не відзначено.

Гіпертригліцеридемію (> 1,7 ммоль/л) виявлено в середньому у 26,2 % жінок. Відзначено зростання цього показника зі збільшенням віку – з 12,9 % у жінок віком 30–39 років до 39,7 % у жінок віком 60–69 років. Наявність менопаузи вдвічі збільшувала виявлення гіпертригліцеридемії – з (17,1±1,5) % у осіб I групи до (35,4±2,2) % у жінок II групи.

Водночас в обстеженій популяції поширеність високого рівня найбільш прогностично значущого показника – ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л – була досить високою і становила в середньому 65,9 % для жінок, отже, повторювала тенденції гіперхолестеринемії, що пов'язано з розрахунковим методом визначення. Зі збільшенням віку спостерігали зростання поширеності цього чинника ризику з 43,6 % у жінок віком 30–39 років до 75,8 % у жінок віком 60–69 років. Наявність менопаузи суттєво вплинула на достовірність відмінності цього чинника ризику ($P < 0,01$; див. табл. 2).

Порушення вуглеводного обміну залежно від наявності менопаузи

Дані щодо дослідження поширеності в популяції ЦД 2-го типу, порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) та інсулінорезистентності (ІР) до теперішнього часу не були представлені у статистичних звітах кардіологів України. Беручи до уваги той факт, що ЦД – загальноновизнаний еквівалент ІХС, тобто ця когорта пацієнтів належить до групи дуже високого серцево-судинного ризику, ми проаналізували рівні глюкози і рівень інсуліну натще, а також індекс НОМА для виявлення ІР у всіх респондентів.

За отриманими результатами, поширеність усіх випадків ЦД, у тому числі й уперше виявленого, становила 8,1 % жіночої когорти в обстеженій популяції. При цьому попередньо

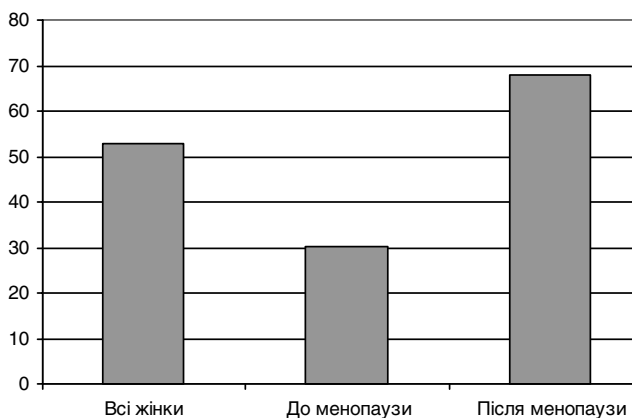


Рис. 2. Поширеність АГ до менопаузи та в період постменопаузи.

Таблиця 3

Поширеність порушень вуглеводного обміну в жінок залежно від наявності менопаузи (%)

Показник	I група	II група	Разом
ЦД	3,5±1,5	17,9±2,3*	8,1±1,9
ПТГ	15,4±3,5	22,8±3,1	19,1±3,3
ІР	41,8±4,7	47,0±3,6	44,8±4,0
Гіперінсулінемія	48,9±4,9	51,2±3,6	50,0±3,9

діагностований ЦД 2-го типу мали (0,5±0,1) % жінок репродуктивного віку та (7,6±1,6) % жінок у період менопаузи. Після амбулаторного обстеження, що передбачало аналіз крові на вміст глюкози натще, та при визначенні показників глікемії $\geq 7,0$ ммоль/л додатково було діагностовано ЦД у (3,0±1,3) % жінок I групи та у (10,3±2,10) % – II групи.

ПТГ виявлено у 19,10 % жінок у популяції, причому в осіб віком 30–39 років – у (14,5±3,8) %, а у групі 60–69 років вона зростала до (21,4±3,7) % на тлі зниження естрогенного фону, який має потужну протидіабетичну дію. При розподілі жіночої когорти за наявністю менопаузи визначено, що в жінок репродуктивного віку частота виявлення ПТГ становила (15,4±3,5) %, а в жінок на тлі менопаузи реєстрували значне зростання поширеності ПТГ до (22,8±3,1) %. У той же час, гіперінсулінемію (> 11 мкОд/кг) та ІР, визначену за індексом НОМА $> 2,77$, реєстрували майже в половині (44,8 %) всієї жіночої когорти, частота її виявлення була значною у жінок як I, так і II групи (табл. 3). Це було зумовлено, з одного боку, гіперглікемією, а з другого – зростанням рівня інсуліну з настанням менопаузи. Гіперінсулінемія, яку спостерігали у 46,8 % жінок у віковій групі 30–39 років, досягала частоти виявлення 54,8 % у жінок віком 60–69 років, що також асоціювалося з настанням менопаузи. Так, у I групі гіперінсулінемію спостерігали у (48,9±4,9) % осіб, у II групі – у (51,2±3,6) % (див. табл. 3).

Виявлення вказаних вище порушень вуглеводного обміну поряд з високою поширеністю абдомінального типу ожиріння в жінок у міській популяції України (37,3 % за критеріями АТР-III (2001) та 77,3 % за критеріями Європейського товариства кардіологів (2012)) свідчить про те, що проблема метаболічного синдрому, як і всіх пов'язаних з ним кардіометаболічних розладів, украй актуальна для України і ще не достатньо оцінена кардіологами.

Куріння та менопауза

Поширеність куріння в жіночій когорті обстеженої популяції становила в середньому

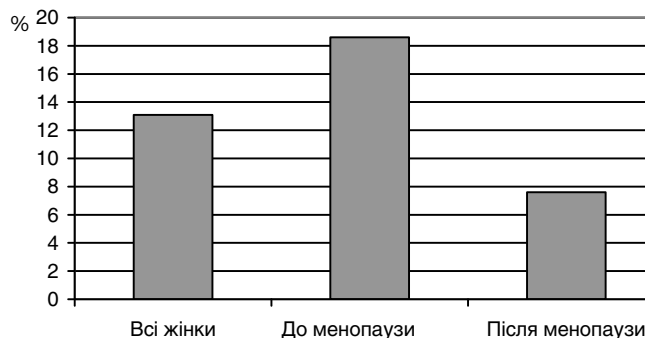


Рис. 3. Поширеність куріння в жіночій популяції.

(13,1±1,5) %. При цьому зі збільшенням віку жінок відзначали зменшення цього показника – з (20,5±4,1) % у віковій групі 30–39 років до (5,0±1,9) % у віковій групі 60–69 років. Загалом вказаний чинник ризику виявляли достовірно частіше у респондентів репродуктивного віку (в середньому (18,6±3,6) %), ніж у жінок в період менопаузи (в середньому (7,6±1,9) %), проте неочікуваним було виявлення настільки великої (5,0 %) частки курців навіть у старшій віковій групі жінок (60–69 років!), що зумовлює значне зростання ризику розвитку ССЗ у цього контингенту на тлі маніфестації інших негативних чинників (рис. 3).

Таким чином, за результатами аналізу популяційного дослідження жіночої когорти міського населення України в обстежених виявлена значна поширеність чинників серцево-судинного ризику, що прогресує з віком і зумовлює виникнення ССЗ і смерті. Додатковий субаналіз поширеності чинників ризику залежно від наявності менопаузи показав, що середній вік її настання в Україні майже на три роки нижчий, ніж у середньому по Європі, і становить (48,9±0,3) року, а її настання супроводжується зростанням поширеності чинників ризику, що може асоціюватися з більш ранніми клінічними виявами ССЗ на тлі гіпоестрогенемії в популяції.

Висновки

1. Зареєстровано відносно нижчий порівняно із середньоєвропейським вік настання менопаузи в жіночій популяції міського населення України ((48,9±0,3) року), що супроводжується значними та ранніми клінічними виявами чинників серцево-судинного ризику.

2. З настанням менопаузи реєструють достовірно збільшення антропометричних характеристик, які свідчать про зростання частки па-

цієнток із надлишковою масою тіла та ожирінням у середньому сумарно до 81,4 % в період менопаузи з переважанням його абдомінального типу в 90,3 % на тлі зростання гіподинамії.

3. З настанням менопаузи поширеність артеріальної гіпертензії зростає вдвічі порівняно з жінками репродуктивного віку з 30,2 % до 68,1 %.

4. З настанням менопаузи в когорті обстежених хворих достовірно зростає поширеність проатерогенних порушень ліпідного обміну та вперше виявленого цукрового діабету ((10,3±2,1) проти (3,0±1,3) %).

5. Поширеність куріння знижується з настанням менопаузи з 18,6 до 7,6 %, проте цей чинник ризику зберігається і в старших вікових групах.

Література

1. Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А. Подходи к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом // Рос. кардиол. журн.– 2010.– № 4.– С. 24–28.
2. Волков В.І., Строна В.І., Смолкін І.М. Дисліпідемія та порушення гемостазу у жінок з ішемічною хворобою серця // Нова медицина.– 2005.– № 4 (21).– С. 30–33.
3. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань // Артеріальна гіпертензія.– 2008.– № 2.– С. 15–18.
4. Горбась І.М., Барна О.М., Сакалош В.Ю. та ін. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів // Ліки України.– 2010.– № 1.– С. 4–9.
5. Майчук Е.Ю., Моисеєнко С.В., Воеводина І.В. Динаміка факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань у жінок з довготривалою хірургічною менопаузою // Проблеми женского здоровья.– 2010.– № 5 (4).– С. 25–30.
6. Митченко Е.І., Мамедов М.Н., Колесник Т.В. и др. Современный профиль факторов риска сердечно-

сосудистых заболеваний в городской популяции Украины // Укр. кардиол. журнал.– 2013.– Додаток 4. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України.– Р. 76–83.

7. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах. Аналітично-статистичний посібник / Під ред. В.М. Корнацького.– К., 2012.– 117 с.

8. Хабибулина М.М., Николаенко О.В., Гришина И.Ф. Ре-моделирование левых камер сердца у женщин с артериальной гипертензией в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови // Рос. кардиол. журн.– 2010.– № 3.– С. 19–25.

9. Юрєнева С.В., Мычка В.Б., Ильина Л.М., Толстов С.Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов // Кардиоваск. терапия и профилактика.– 2011.– № 10 (4).– Р. 128–135.

10. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 1635–1701.

11. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study // Ann. Intern. Med.– 1978.– Vol. 89 (2).– С. 157–161.

12. Kallen A.N., Pal L. Cardiovascular disease and ovarian function // Curr. Opin. Obstet. Gynecol.– 2011.– Vol. 23 (4).– P. 258–267.

13. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the american heart association // Circulation.– 2011.– Vol. 123 (11).– P. 1243–1262.

14. Pines A. The Nurses' Health Study: unresolved issues after 20-years follow-up // Maturitas.– 2001.– Vol. 38 (3).– P. 231–233.

15. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Forth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.

16. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Menopause.– 2012.– Vol. 19 (10).– P. 1081–1087. WHO MONICA Project. MONICA Manual. (1998–1999) // <http://www.thl.fi/publications/monica/manual/index.htm>

17. The Women's Health Initiative Steering Committee Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy // JAMA.– 2004.– Vol. 291, № 14.– P. 1701–1712.

Надійшла 5.05.2015 р.

Додаток

Робоча група українсько-російського дослідження 20 факторів ризику у м. Дніпропетровську

В.М. Коваленко (Київ), Г.В. Дзяк (Дніпропетровськ), Р.Г. Оганов (Москва), О.І. Митченко (Київ), М.Н. Мамедов (Москва), Т.В. Колесник (Дніпропетровськ), А.Д. Деєв (Москва), Т.Г. Останіна (Дніпропетровськ), Е.Л. Колесник (Дніпропетровськ), А.А. Косова (Дніпропетровськ), Т.М. Булана (Дніпропетровськ), В.Ю. Романов (Київ),

І.В. Чулаєвська (Київ), М.М. Гельмедова (Київ), О.В. Сопко (Київ), О.Ю. Кулик (Київ), А.Я. Ілюшина (Київ), М.В. Гвоздик (Київ), А.А. Шкрєба (Київ), Ю.А. Пустовіт (Київ); лікарі поліклінік м. Дніпропетровська: Н.Н. Ільєшевич, О.В. Манаєнкова, Т.А. Борзова, Т.А. Довбня, В.М. Сушкіна, С.Г. Коробська, О.С. Коврижина, О.А. Сидорова, О.Н. Ситенко, І.П. Тарасьєва, Н.В. Комлева, В.А. Ялтанець, І.В. Горб, І.В. Синиця, Н.Г. Селєзньова, В.А. Жук, С.В. Сторожук, М.Ю. Кириленко, Е.В. Братусь, І.Н. Мудракова, Н.Н. Петрик, І.В. Настобурко, О.С. Ставицька, А.Н. Рубан, Н.Н. Москвінова, М.А. Маковецька, А.Г. Колодка, Ю.В. Грабова, А.С. Раїлко.

Особенности распространенности факторов сердечно-сосудистого риска у женщин в зависимости от наличия менопаузы

Е.И. Митченко¹, М.Н. Мамедов², Т.В. Колесник³, А.Д. Деев², В.Ю. Романов¹, Г.Я. Илюшина¹
от имени рабочей группы украинско-российского исследования 20 факторов риска
в г. Днепропетровске

¹ ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

² ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, Москва, РФ

³ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Цель работы – выполнить субанализ факторов сердечно-сосудистого и кардиометаболического риска в женской когорте большого популяционного исследования, проведенного в г. Днепропетровске 2009–2013 гг. в зависимости от наличия менопаузы.

Материал и методы. Проведен анализ эпидемиологических характеристик женской когорты городской популяции г. Днепропетровска (n=532) в зависимости от наличия менопаузы. Обследованных разделили на две группы: I группу составили 217 женщин репродуктивного возраста (в возрасте в среднем (39,7±0,4) года), II группу – 315 женщин в постменопаузальный период (в возрасте в среднем (57,6±0,3) года).

Результаты. Зарегистрирован относительно более низкий по сравнению со средневропейским возраст формирования менопаузы в женской популяции городского населения Украины ((48,9±0,3) года), что сопровождается значительной манифестацией факторов сердечно-сосудистого риска. С наступлением менопаузы регистрируют достоверное увеличение частоты выявления избыточной массы тела и ожирения в среднем суммарно до 81,4 %. С наступлением менопаузы распространенность артериальной гипертензии возрастает вдвое по сравнению с женщинами репродуктивного возраста (с 30,2 до 68,1 %). С наступлением менопаузы в когорте обследованных больных достоверно возрастает распространенность проатерогенных сдвигов липидного и углеводного обмена. Распространенность курения снижается с наступлением менопаузы с 18,6 до 7,6 %, однако данный фактор риска сохраняется и в старших возрастных группах.

Выводы. Рост распространенности факторов риска может ассоциироваться с более ранней манифестацией кардиальной патологии на фоне гипоестрогенемии в популяции.

Ключевые слова: факторы сердечно-сосудистого риска, распространенность, менопауза.

Features of cardiovascular risk factors in women depending on menopause

O.I. Mitchenko¹, M.N. Mamedov², T.V. Kolesnik³, A.D. Deev², V.Yu. Romanov¹, G.Y. Ilyushina¹,
on behalf of the Working Group of the Ukrainian-Russian study of 20 risk factors in Dnipropetrovsk

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

² Federal State Institution «National Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Dnipropetrovsk State Medical Academy Healthcare Ministry of Ukraine, Ukraine

The aim – presents sub analysis of cardiovascular and cardiometabolic risk factors in a large population-based study conducted in Dnipropetrovsk female population (n=532, age 30–69 years) in 2009–2013, depending on menopause.

Material and methods. The analysis of the epidemiological characteristics of the cohort of female urban population of Dnepropetrovsk (n = 532) was performed, depending on menopause. The surveyed subjects were divided into two groups: I group consisted of 217 women of reproductive age (average age 39.7±0.4 years), II group – 315 postmenopausal women (average age 57.6±0.3 years).

Results. The study reported relatively lower, compared to the European data, average age of menopause in the urban population of Ukraine (48.9±0.3 years). This was accompanied by significant manifestations of cardiovascular risk factors. The onset of menopause was associated with high percentage of overweight and abdominal type obesity. Along with onset of the menopause, the prevalence of hypertension was increased by half compared to women of the reproductive age (from 30.2 to 68.1 %). Pro-atherogenic changes of lipid and carbohydrate metabolism were detected significantly more often. The prevalence of smoking declines at onset of the menopause from 18.6 to 7.6 %, but this risk factor is preserved in the older age groups.

Conclusion. The dramatic increase in the prevalence of risk factors may be associated with an earlier manifestation of cardiac disease on background of hypoestrogenemia.

Key words: factors of cardiovascular risk, prevalence, menopause.

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64+616.61]-08

Лечение пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и микроальбуминурией с применением комбинации индапамида ретард и амлодипина: ретроспективный анализ результатов исследования NESTOR

Обзор научных данных по материалам O. Hanon^{1, 2}, C. Bouilly^{1, 2}, L. Caillard^{1, 2}, F. Labouree^{1, 2}, S. Cochiello^{1, 2}, E. Chaussade^{1, 2*}

¹ Университет Париж Декарт, Сорбонна, Сите Париж, Париж, Франция

² Асистанс Публик, Госпитали Парижа, Госпиталь Брока, Служба гериатрии, Париж, Франция

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амлодипин, артериальное давление, комбинированная терапия, артериальная гипертензия, индапамид ретард

Комбинированные схемы лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) наиболее часто включают ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако систолическое артериальное давление (САД) по-прежнему трудно поддается контролю. Применение комбинации блокатора кальциевых каналов (БКК) и тиазидоподобного диуретика может стать эффективной альтернативой существующим комбинациям на основе ингибитора РААС.

Стратегии комбинирования двух препаратов, не являющихся ингибиторами РААС, например БКК и тиазидного диуретика, основаны на весомых клинических данных и отмечаются в европейских руководствах как предпочтительные [16, 32].

Имеются убедительные доказательства того, что комбинация БКК третьего поколения амлодипина и тиазидоподобного диуретика индапамида ретард безопасна и эффективна. И индапамид, и амлодипин эффективно снижают САД и улучшают долгосрочный прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5, 6, 13, 21, 23, 27, 29, 30]. По результатам метаанализа 80 рандомизированных контролируемых исследований, терапия индапамидом ретард обеспечивала наибольшее снижение

САД (в среднем на 22 мм рт. ст.), в то же время амлодипин снижал этот показатель эффективнее, чем 11 из 15 других антигипертензивных препаратов (на 16 мм рт. ст.) [5]. Кроме того, в исследовании NATIVE, в рамках которого подгруппа больных АГ 1–2-й степени получала терапию амлодипином с добавлением индапамида ретард, среднее снижение САД на 33 мм рт. ст. отмечено через 3 мес терапии, и 84 % пациентов достигли целевых значений САД [3]. Показано, что, в отличие от тиазидного диуретика гидрохлоротиазида, индапамид метаболически нейтрален у широкого круга пациентов и не оказывает значительного влияния на уровень глюкозы, липидов и функцию почек [3, 4, 31].

Таким образом, эффективность и профиль безопасности индапамида ретард и амлодипина таковы, что их комбинация может представлять собой альтернативу в лечении АГ.

Цель исследования – на основе ретроспективного анализа результатов исследования NESTOR (NatriliX SR Enalapril Study in Hypertensive Type 2 Diabetics With Microalbuminuria) оценить антигипертензивную эффективность и безопасность комбинации индапамида ретард и амлодипина по сравнению с комбинацией эналаприла и

* American Journal of Hypertension. – 2015.

амлодипина в долгосрочной перспективе у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа и микроальбуминурией.

Материал и методы

В ретроспективный (post-hoc) анализ включили данные рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования NESTOR, в котором приняли участие 570 пациентов с АГ 1–2-й степени, компенсированным сахарным диабетом (СД) 2-го типа и стойкой микроальбуминурией [18]. После 4-недельного вводного периода приема плацебо пациентов рандомизировали на две группы. Одна группа получала терапию индапамидом ретард в дозе 1,5 мг, другая – эналаприлом в дозе 10 мг в течение 1 года. После 6 нед монотерапии и далее через каждые 6 нед проводили ступенчатое открытое титрование, если САД составляло ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) сохранялось на уровне > 85 мм рт. ст. На первом этапе к монотерапии добавляли амлодипин в дозе 5 мг/сут, спустя 6 нед доза амлодипина могла быть увеличена до 10 мг. В качестве второго дополнительного препарата могли применять атенолол в дозе 50 мг с повышением дозы до 100 мг спустя 6 нед.

В ретроспективный (post-hoc) субанализ включили данные пациентов, у которых не достигли контроля артериального давления (АД) при монотерапии и которым на первом этапе титрования дополнительно назначен амлодипин в дозе 5 мг. Итого проанализированы данные 135 пациентов, получавших комбинацию индапамида ретард и амлодипина, и 156 пациентов, получавших комбинацию эналаприла и амлодипина. Также субанализ проводили в подгруппе больных, у которых доза амлодипина была повышена до 10 мг (62 пациента в группе индапамида ретард и 77 – в группе эналаприла).

Анализ показателей АД, измеренного в положении лежа на спине, и данных по безопасности и продолжительности терапии проведен в конце лечения. Лабораторные показатели определяли через 52 нед приема препаратов.

Результаты и их обсуждение

Демографические данные пациентов в группах были сопоставимыми (таблица).

Средняя продолжительность лечения составила 52,1 нед в обеих группах. К концу лечения САД/ДАД в группе индапамида ретард и амлодипина снизилось на $(26\pm 13)/(14\pm 9)$ мм рт. ст., а в группе эналаприла и амлодипина – на $(21\pm 14)/(11\pm 9)$ мм рт. ст. (рис. 1). Различия между группами статистически достоверны для САД ($P=0,006$) со схожей тенденцией для ДАД ($P=0,08$). К концу лечения контроль АД отмечен у 51,5 % пациентов в группе индапамида ретард и амлодипина и у 45,7 % пациентов в группе эналаприла и амлодипина; ответ на антигипертензивную терапию наблюдали соответственно у 85,4 и 78,2 % пациентов (различия недостоверны).

У пациентов с АГ 2–3-й степени преимущество комбинации индапамида ретард и амлодипина сохранилось (рис. 2). АД по сравнению с исходным снизилось на $(28\pm 12)/(14\pm 9)$ мм рт. ст. в группе индапамида ретард и амлодипина и на $(23\pm 15)/(11\pm 9)$ мм рт. ст. в группе эналаприла и амлодипина ($P<0,05$).

В подгруппе больных, получавших амлодипин в дозе 10 мг, к концу лечения наблюдали снижение АД на $(26\pm 13)/(13\pm 9)$ мм рт. ст. при приеме индапамида ретард и амлодипина и на $(20\pm 13)/(12\pm 8)$ мм рт. ст. в группе эналаприла и амлодипина по сравнению с исходными показателями. Различия между группами статистически достоверны для САД ($P=0,02$; рис. 3), но не для ДАД ($P=0,6$). Кроме того, увеличение дозы амлодипина от 5 до 10 мг сопровождалось более значительным постепенным уменьшением САД в группе индапамида ретард и амлодипина (на (12 ± 2) мм рт. ст.), чем в группе эналаприла и амлодипина (на (8 ± 2) мм рт. ст.).

Лабораторные показатели. В обеих группах лечения в некоторой мере снизились показатели клиренса креатинина и натриемии, а уровень глюкозы натощак повышался без различий между группами. Как и ожидалось, терапия диуретиком сопровождалась незначительными изменениями содержания мочевой кислоты (28 по сравнению с 2 мкмоль/л, $P=0,003$) и уровня калия (снижение на 0,29 по сравнению с 0,07 ммоль/л, $P<0,0001$) в группе индапамида ретард и амлодипина. Незначительное увеличение активности щелочной фосфатазы наблюдали при терапии эналаприлом и амлодипином, но не комбинацией индапамида ретард и амлодипина ($P<0,01$). Никаких существенных различий между двумя группами лечения в активности аспартатаминотрансферазы, аланинамино-

Таблиця 1

Исходные характеристики пациентов

Показатель	Все пациенты (n=291)		Подгруппа пациентов, принимающих амлодипин, 10 мг (n=139)	
	Индапамид ретард, 1,5 мг Амлодипин, 5/10 мг (n=135)	Эналаприл, 10 мг Амлодипин, 5/10 мг (n=156)	Индапамид ретард, 1,5 мг Амлодипин, 10 мг (n=62)	Эналаприл, 10 мг Амлодипин, 10 мг (n=77)
Возраст, годы, M±SD	60,9±9,9	59,9±9,8	60,9±8,8	60,0±8,8
Возраст ≥ 65 лет, %	39,3	34,6	37,1	33,8
Мужчины, %	63,7	66,0	64,5	68,8
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,8±4,1	30,4±4,1	30,1±4,1	31,1±3,9
Продолжительность СД, мес	80,8 (47,9–143,8)	71,2 (34,4–142,2)	78,7 (41,0–141,3)	65,9 (30,7–140,6)
Антидиабетическая терапия, %	88,1	89,7	83,9	88,3
Продолжительность АГ, мес	106,0 (47,9–193,1)	71,4 (30,5–149,8)	107,7 (47,6–170,8)	75,9 (33,6–142,8)
Ранее получали лечение АГ, %	85,9	80,1	87,1	87,0
Предшествующая антигипертензивная терапия, %				
Ингибиторы РААС	60,0	52,6	64,5	55,8
БКК	32,6	26,9	38,7	35,1
Диуретики	13,3	14,1	9,7	19,5
Бета-адреноблокаторы	11,1	14,1	8,1	19,5
Другие препараты	5,9	6,4	8,1	7,8
САД, мм рт. ст., M±SD	164±10	163±10	164±9	163±10
ДАД, мм рт. ст., M±SD	95±7	94±6	95±7	94±7
Степень АГ, %				
1-я	25,2	30,1	25,8	28,6
2-я	71,1	68,0	72,6	68,8
3-я	3,7	1,9	1,6	2,6
ИСГ, % *	14,8	14,1	16,1	15,6
Степень ИСГ, %				
1-я	15,0	18,2	20,0	8,3
2-я	80,0	81,8	80,0	91,7
3-я	5,0	0	0	0

Примечание. * Процент от общего количества пациентов с АГ. SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИСГ – изолированная систолическая гипертензия.

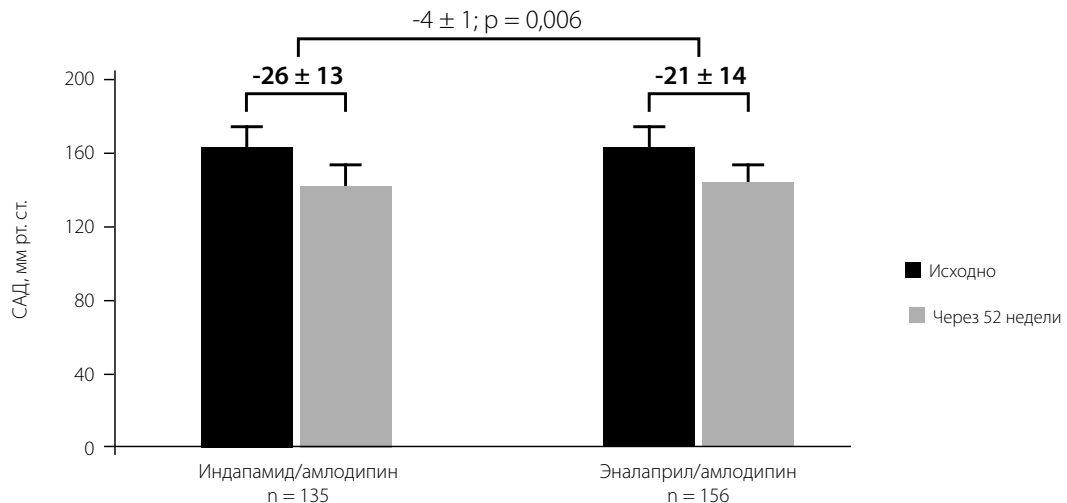


Рис. 1. Снижение АД в группе индапамида ретард и амлодипина и в группе эналаприла и амлодипина.

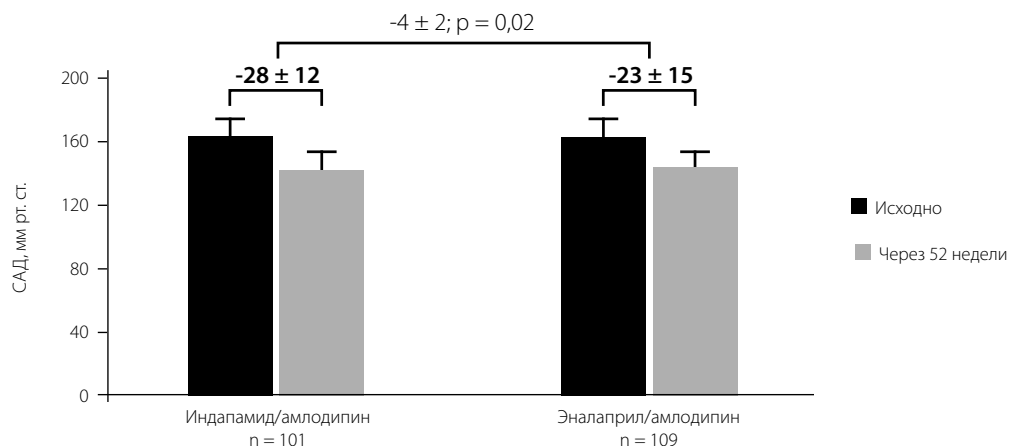


Рис. 2. Снижение АД у пациентов с АГ 2–3-й степени в группе индапамида ретард и амлодипина и в группе эналаприла и амлодипина.

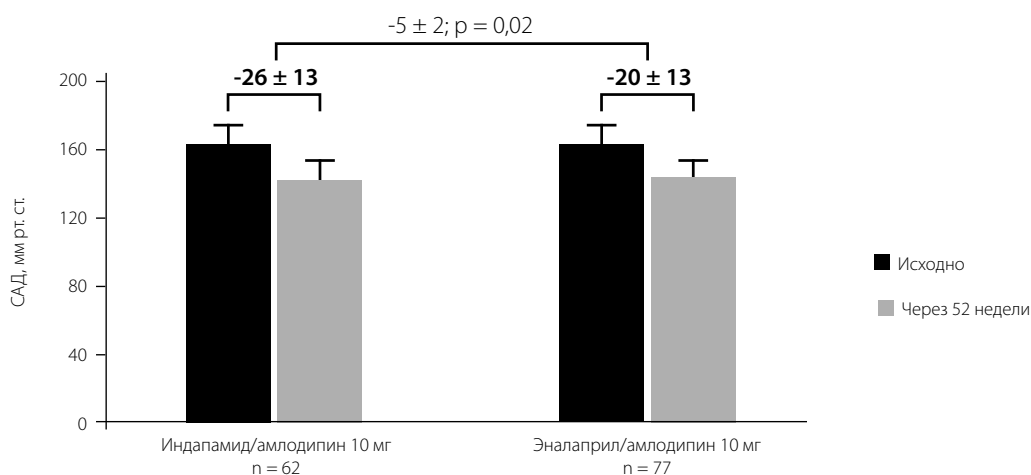


Рис. 3. Снижение АД у пациентов, принимавших комбинацию индапамида ретард и амлодипина в дозе 10 мг и комбинацию эналаприла и амлодипина в дозе 10 мг.

трансферазы, содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности и триглицеридов не отмечено.

Соотношение альбумина и креатинина в моче уменьшилось на 40,3 % в группе индапамида ретард и амлодипина и на 44,4 % в группе эналаприла и амлодипина (различия между группами статистически не значимы).

Безопасность. Лечение хорошо переносилось в обеих группах. При приеме комбинации индапамида ретард и амлодипина чаще всего сообщалось о таких побочных явлениях, как кашель, гипокалиемия и головная боль, тогда как в группе эналаприла и амлодипина наиболее распространенными были кашель, ухудшение симптомов АГ, головокружение и брадикардия. Частота отеков была ниже в группе индапамида ретард и амлодипина, чем в группе эналаприла и

амлодипина, как у всех пациентов (соответственно 4,4 и 5,8 %), так и в подгруппе приема амлодипина в дозе 10 мг (соответственно 3,2 и 6,5 %).

Результаты данного ретроспективного анализа показали, что снижение САД было достоверно более выражено в группе индапамида ретард и амлодипина, чем в группе эналаприла и амлодипина, независимо от тяжести заболевания. Лабораторные показатели и частота нежелательных явлений в обеих группах были сходными.

Стоит особо отметить более значительное снижение САД в группе индапамида ретард и амлодипина по сравнению с таковым в группе эналаприла и амлодипина (соответственно 26 и 21 мм рт. ст.), поскольку известно, что САД контролировать труднее, чем ДАД [26]. Более того, снижение САД коррелирует с уменьшением сер-

дечно-сосудистого риска и частоты осложнений [2, 24, 28]. Такое снижение САД согласуется также с данными исследований NATIVE и EFFICIENT, в которых САД при лечении комбинацией препаратов индапамида ретард и амлодипина снизилось на 33 и 29 мм рт. ст. соответственно [3, 12].

Показано, что терапия индапамидом и амлодипином предоставляет долгосрочные преимущества в уменьшении частоты сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений и смертности [6, 21, 23, 30]. Эффективное снижение АД, наблюдавшееся при лечении комбинацией индапамида ретард и амлодипина, свидетельствует о ее потенциальных долгосрочных кардиоваскулярных преимуществах [2].

Лечение комбинацией индапамида ретард и амлодипина хорошо переносилось, частота побочных явлений не отличалась в группах. Наиболее частые побочные явления в каждой группе соответствовали доказанным профилям безопасности для индапамида ретард, амлодипина и эналаприла.

Частота развития отеков была ниже в группе комбинации индапамида ретард и амлодипина, чем в группе эналаприла и амлодипина, хотя известно, что именно терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента способствует уменьшению отеков, вызванных БКК, приблизительно на 50 %. Эти данные относительно переносимости комбинации индапамида ретард и амлодипина согласуются с результатами исследования EFFICIENT, в котором не зарегистрировано ни одного случая периферических отеков при терапии комбинацией индапамида ретард и амлодипина [1]. Авторы исследования EFFICIENT предполагают, что снижение риска отеков при применении этой комбинации может быть связано со способностью индапамида стимулировать венозную релаксацию. Таким образом, уравновешивается вазодилатация артериол, вызванная амлодипином [11, 12].

Тиазидоподобные диуретики часто относят к тому же классу гипотензивных средств, что и тиазидные диуретики. Однако существуют различия в их механизмах действия, плейотропных, метаболических и почечных эффектах, в краткосрочной и долгосрочной эффективности [9, 15, 20]. Крайне важно не экстраполировать результаты, полученные в данном исследовании, на комбинацию гидрохлоротиазида и амлодипина. В частности, в исследовании MRFIT показано,

что гидрохлоротиазид увеличивал смертность от всех причин на 16 % по сравнению с плацебо, в то время как исследование HVET продемонстрировало, что терапия, основанная на индапамиде, способствовала снижению смертности от всех причин на 21 % по сравнению с плацебо [6, 19]. В соответствии с этим в рекомендациях Европейского общества гипертензии отмечено: «Доказано также, что следует отдавать предпочтение таким диуретикам, как хлорталидон или индапамид, а не традиционным тиазидным диуретикам, как, например, гидрохлоротиазид» [16].

Перевод Елены Коробки

Литература

1. Achieving blood pressure goals with a fixed-dose combination of indapamide sustained-release and amlodipine in hypertensive patients (abstract). 23rd scientific meeting of the European Society of Hypertension, Milan, Italy.
2. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 412–419.
3. Akram J., Sheikh U.E., Mahmood M., Donnelly R. Anti-hypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 2929–2936.
4. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J.P. et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised doubleblind controlled studies. European study group // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1677–1684.
5. Baguet J.P., Legallicier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure // *Clin. Drug. Investig.* – 2007. – Vol. 27. – P. 735–753.
6. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al., HVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–1898.
7. Brennan L., Wu M.J., Laquer U.J. A multicenter study of indapamide in hypertensive patients with impaired renal function // *Clin. Ther.* – 1982. – Vol. 5. – P. 121–128.
8. Brindel P., Hanon O., Dartigues J.F. et al., 3C Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 51–58.
9. DiNicolantonio J.J. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13. – P. 807–814.
10. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010 // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 2105–2114.
11. Gustafsson D. Microvascular mechanisms involved in calcium antagonist edema formation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 121–131.
12. Jadhav U., Hiremath J., Namjoshi D.J. et al. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. e92955.
13. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al., VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 2022–2031.

14. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al., FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // *J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 23.– P. 2157–2172.
15. Madkour H., Gadallah M., Riveline B. et al. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.*– 1996.– Vol. 77.– P. 23B–25B.
16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al., Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
17. Mancia G., Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials // *J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 20.– P. 1461–1464.
18. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study // *J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 22.– P. 1613–1622.
19. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Circulation.*– 1990.– Vol. 82.– P. 1616–1628.
20. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127).– London, 2011.
21. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al., CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA.*– 2004.– Vol. 292.– P. 2217–2225.
22. Olson N., DeJongh B., Hough A., Parra D. Plasma renin activity-guided strategy for the management of hypertension // *Pharmacotherapy.*– 2012.– Vol. 32.– P. 446–455.
23. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group // *Chin. Med. J. (Engl.)*– 1995.– Vol. 108.– P. 710–717.
24. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet.*– 2000.– Vol. 355.– P. 865–872.
25. Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M. et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective // *J. Hum. Hypertens.*– 2010.– Vol. 24.– P. 336–344.
26. Tocci G., Rosei E.A., Ambrosioni E. et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension // *J. Hypertens.*– 2012.– Vol. 30.– P. 1065–1074.
27. Van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2088–2097.
28. Waeber B., Mourad J.J. Targeting systolic blood pressure: the key to controlling combined systolic/diastolic hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 19.– P. 985–986.
29. Waeber B., Rotaru C., Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy // *Expert. Opin. Pharmacother.*– 2012.– Vol. 13.– P. 1515–1526.
30. Wang J.G., Li Y., Franklin S.S., Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview // *Hypertension.*– 2007.– Vol. 50.– P. 181–188.
31. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies // *Drug Saf.*– 2001.– Vol. 24.– P. 1155–1165.
32. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.*– 2003.– Vol. 21.– P. 1011–1053.

Поступила 15.05.2015 г.

Лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та мікроальбумінурією із застосуванням комбінації індапаміду ретард та амлодипіну: ретроспективний аналіз результатів дослідження NESTOR

Огляд наукових даних за матеріалами О. Nanon^{1,2}, С. Bouilly^{1,2}, L. Caillard^{1,2}, F. Labouree^{1,2}, S. Cochiello^{1,2}, E. Chaussade^{1,2}

¹ Університет Париж Декарт, Сорбонна, Сіте Париж, Париж, Франція

² Асистанс Публік, Госпіталі Парижа, Госпіталь Брока, Служба Геріатрії, Париж, Франція

Комбіновані схеми лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) найбільш часто містять інгібітор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Незважаючи на це, систолічний артеріальний тиск (САТ) важко піддається контролю. Застосування комбінації блокатора кальцієвих каналів і тiazидоподібного діуретика може стати ефективною альтернативою комбінаціям на основі інгібітора РААС.

Матеріал і методи. У ретроспективний (post-hoc) аналіз дослідження NESTOR (NatriliX SR Enalapril Study in Hypertensive Type 2 Diabetics With Microalbuminuria) залучено пацієнтів з АГ, цукровим діабетом та мікроальбумінурією, яким для досягнення контролю артеріального тиску (АТ) до монотерапії (індапамід ретард у дозі 1,5 мг або еналаприл у дозі 10 мг) додатково призначали амлодипін у дозі 5 мг. У разі необхідності дозу амлодипіну збільшували до 10 мг.

Результати. Через 52 тиж лікування АТ знизився на (26±13)/(14±9) мм рт. ст. від вихідного рівня у групі пацієнтів, які приймали комбінацію індапаміду ретард й амлодипіну (n=135), і на (21±14)/(11±9) мм рт. ст. у групі пацієнтів, які приймали комбінацію еналаприлу та амлодипіну (n=156) (P=0,006 для ΔСАТ). У підгрупі пацієнтів, які отримували амлодипін у дозі 10 мг, рівень АТ знизився порівняно з вихідним на (26±13)/(13±9) мм рт. ст. у групі індапаміду ретард й амлодипіну (n=62) і на (20±13)/(12±8) мм рт. ст. у групі еналаприлу та амлодипіну (n=77) (P=0,02 для ΔСАТ). Лікування комбінацією індапаміду ретард й амлодипіну добре переносилося. У незначній

кількості пацієнтів спостерігали набряки, без відмінностей між групами. Як і очікувалося, терапія діуретиком спричинила незначні зміни рівня калію і сечової кислоти у групі індапаміду ретард й амлодипіну. Зміни рівнів глюкози натще, ліпідів, натріємії і кліренсу креатиніну в групах були подібними.

Висновки. Лікування комбінацією індапаміду ретарду й амлодипіну ефективніше знижувало САТ. Профіль безпечності відповідав даним, отриманим для компонентів комбінації, а переносність була аналогічною до такої комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту та амлодипіну.

Ключові слова: амлодипін, артеріальний тиск, комбінована терапія, артеріальна гіпертензія, індапамід ретард.

Treatment of hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria with combination indapamide SR/amlodipine: retrospective analysis of NESTOR

Review of references: O. Hanon^{1,2}, C. Bouilly^{1,2}, L. Caillard^{1,2}, F. Labouree^{1,2}, S. Cochiello^{1,2}, E. Chaussade^{1,2}

¹ *Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France*

² *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Broca, Service de Gériatrie, Paris, France*

Combination treatments for hypertension most often include a renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitor. However, systolic blood pressure (SBP) remains difficult to control. Non-RAAS-inhibiting strategies such as calcium channel blocker/thiazide-like diuretic combinations may offer effective alternatives.

Material and methods. Hypertensive diabetic patients with microalbuminuria were included in this retrospective, post-hoc analysis of the Natrilix SR Versus Enalapril Study in Hypertensive Type 2 Diabetics With Microalbuminuria (NESTOR) trial if they were uncontrolled on monotherapy (indapamide slow release (SR) 1.5 mg or enalapril 10 mg) and had been given add-on amlodipine 5 mg. Patients uncontrolled with monotherapy/amlodipine 5 mg were uptitrated to 10 mg.

Results. After 52 weeks, supine SBP/diastolic BP (DBP) decreased from baseline by 26±13/14±9 mm Hg in the indapamide SR/amlodipine group (n=135) and by 21±14/11±9 mmHg in the enalapril/amlodipine group (n=156) (P=0.006 for ΔSBP). In the amlodipine 10 mg subgroup, SBP/DBP decreased from baseline by 26±13/13±9 mmHg in the indapamide SR/amlodipine group (n=62) and by 20±13/12±8 mmHg in the enalapril/amlodipine group (n=77) (P=0.02 for ΔSBP). Treatment with indapamide SR/amlodipine was well tolerated. Few patients experienced edema, with no between-group differences. As expected with diuretics, slight changes in kalemia and in uricemia were observed in the indapamide SR/amlodipine group. Changes in fasting glucose, lipids, natremia, and creatinine clearance were similar between groups.

Conclusions. Indapamide SR/amlodipine results in superior SBP reduction with a safety profile in line with that of its components and tolerability equivalent to that of an angiotensin-converting enzyme inhibitor/amlodipine strategy.

Key words: amlodipine, blood pressure, combination treatment, hypertension, indapamide SR.

УДК 616.12-008.313-085

Профилактическая антиаритмическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

Ю.В. Зинченко, А.И. Фролов

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, профилактика, антиаритмические препараты

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2 % [12]. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет, по меньшей мере, удвоится. ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы приводит к наиболее выраженной инвалидизации и к большей частоте рецидивов. Соответственно, риск смерти у больных с инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза.

Новые рекомендации по лечению ФП Американской ассоциации сердца, Американского колледжа кардиологов и Общества сердечного ритма в сотрудничестве с Обществом торакальной хирургии [35] опубликованы в 2014 г. и заменяют опубликованные ранее рекомендации 2006 г. [25] с двумя обновлениями 2011 г. [56, 57], а также отражают некоторые изменения европейских рекомендаций 2012 г. [12].

В рекомендациях суммированы и оценены все имеющиеся в настоящее время данные по лечению и профилактике ФП. Они призваны помочь врачу в выборе оптимальной стратегии лечения с учетом его возможного влияния на исходы, а также с учетом соотношения пользы и риска при использовании методов диагностики и лечения. Симптомы аритмии могут варьировать от несущественных до тяжелых. По мнению

авторов, ФП может быть сложным и трудным для клиницистов заболеванием при подборе профилактической терапии.

У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с эволюцией основного заболевания. В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собою необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. В последнее время на основе использования так называемой *upstream therapy* («терапия вверх по течению» (болезни), или патогенетическая терапия) предпринимались многочисленные попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП за счет воздействия на основное сердечно-сосудистое заболевание и естественное течение самой аритмии. Однако результаты такой терапии не приводили к значимому улучшению.

Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет часто скрытое течение аритмии. Примерно у трети пациентов ФП является бессимптомной, и больные не знают о ее существовании. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно начать лечение, позволяющее защитить пациента не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП, от стадии, легко поддающейся лечению, к состоянию, рефрактерному к терапии.

Для снижения частоты возникновения ФП или ограничения ее проявлений на протяжении

последнего десятилетия активно разрабатывали немедикаментозные вмешательства. Доказано, что катетерная абляция эффективна в лечении ФП, поскольку позволяет уменьшить симптомы, связанные с аритмией. Ожидается, что применение этих методов в сочетании с новыми лекарственными средствами, в частности новыми антитромботическими препаратами и более безопасными антиаритмическими препаратами (ААП), поможет улучшить исходы у больных с ФП.

Различия систем организации медицинской помощи затрудняют разработку единых рекомендаций, которые могли бы полностью выполняться в различных странах Европы. Эти отличия могут касаться доступности лекарственных средств, системы оказания медицинской помощи и особенностей популяции больных. Поэтому последняя версия европейских рекомендаций, подготовленных на основании исследований, проводившихся в разных странах мира, нуждается в адаптации с учетом реальной ситуации в отдельных странах.

Основные факторы, предрасполагающие к рецидиву ФП, включают возраст, длительность ФП перед кардиоверсией, число предыдущих рецидивов, увеличение размеров левого предсердия или снижение его функции, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), врожденных и приобретенных пороков сердца. Частая предсердная экстрасистолия с изменяющимися интервалами сцепления, синусовая тахикардия, нарушения внутрисердечной и межпредсердной проводимости также повышают риск рецидива ФП. Немаловажную роль в возникновении и прогрессировании аритмии играют сопутствующая эндокринная и неврологическая патология, заболевания легких и желудочно-кишечного тракта.

Рецидивы ФП после электрической кардиоверсии возникают в трех временных интервалах: немедленный рецидив – в течение первых нескольких минут после восстановления синусового ритма, ранний рецидив – в первые 5 дней после кардиоверсии и поздний рецидив, возникающий через 5 и более дней.

Амиодарон, ибутилид, соталол, флекаинид или пропafenон, назначенные перед электрической кардиоверсией, увеличивают вероятность восстановления синусового ритма и снижают риск немедленных и ранних рецидивов [9, 43, 46]. Для профилактики поздних рецидивов не-

обходим длительный прием ААП. Наиболее действенным средством такой профилактики является амиодарон, превосходящий по своей эффективности все другие средства антиаритмической терапии (ААТ). Сохраняют синусовый ритм в течение года применения амиодарона 69 % больных. Для соталола и пропafenона этот показатель составляет 39 % [49].

Тактика проведения профилактической антиаритмической терапии

Противорецидивная терапия ФП должна учитывать современные представления о патофизиологии данной аритмии [34]. Ее целями следует считать подавление эктопической импульсации в предсердиях (эффективны ААП, катетерная изоляция устьев легочных вен), предотвращение электрического и структурного ремоделирования предсердий (эффективны раннее назначение ААП, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты), вегетативные триггеры ФП (индивидуальный подбор ААП, корригирующего вегетативный дисбаланс).

Главной целью назначения ААТ у больных с ФП является восстановление и поддержание синусового ритма. Если один ААП оказывается неэффективным, клиническое улучшение может быть достигнуто при помощи другого препарата. Кажется естественным, что пациенты с синусовым ритмом должны выживать лучше, чем с ФП. В то же время, проведен ряд исследований (PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOTCAFÉ, AFCHF) для сравнения результатов лечения пациентов, получающих терапию с целью поддержания синусового ритма или снижения частоты сокращений сердца (ЧСС) при сохраняющейся ФП. Эти исследования не выявили прогностического преимущества стратегии сохранения синусового ритма [31].

Полученные результаты отчасти можно объяснить недостаточной эффективностью ААТ с целью поддержания синусового ритма, который регистрировали к концу наблюдения только в 38 % случаев в исследовании STAF, в 39 % – в RACE, примерно у 2/3 пациентов – в PIAF и AFFIRM. Сохранение синусового ритма приводило к улучшению качества жизни больных [21, 27], повышению толерантности к физической нагрузке [15]. Более того, в исследовании

AFFIRM у пациентов с сохраненным синусовым ритмом наблюдали снижение смертности на 47 % ($P < 0,0001$) [18]. Эти результаты были подтверждены в метаанализах других рандомизированных исследований [19, 54].

Определенную роль в снижении эффективности профилактической ААТ могла сыграть недостаточная продолжительность контролируемого лечения. Недавно R. Ionescu-Iltu и соавторы [33], используя крупную базу данных канадского здравоохранения, в ретроспективном исследовании получили подтверждение такого представления. Проанализированы данные 26 130 пациентов в возрасте 66 лет и старше, госпитализированных с диагнозом ФП и впервые получивших рекомендацию постоянно принимать противорецидивную ААТ или средства, снижающие ЧСС при сохраняющейся ФП. За период наблюдения в среднем 3,1 года (максимум 9 лет) умерло 13 237 (49,5 %) лиц. Для корректного сравнения образовавшихся групп авторы применили математический многофакторный анализ данных. По его результатам эффект двух стратегий лечения изменялся со временем: после небольшого увеличения скорректированного показателя смертности в течение первых 6 мес у пациентов, получавших противорецидивную ААТ (относительный риск (ОР) 1,07; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,14), смертность была одинаковой в двух группах в течение 4 лет, неуклонно уменьшалась в группе поддержания синусового ритма через 5 лет (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,81–0,96) и через 8 лет (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,95) соответственно. Можно сделать вывод, что ААТ с целью сохранения синусового ритма может оказаться предпочтительной в долгосрочной перспективе.

Как интерпретировать этот неожиданный результат, противоречащий данным проведенных рандомизированных исследований?

В испытании AFFIRM продолжительность наблюдения составляла 3,5 года (максимум – 6 лет), в RACE – 2,3 года (максимум – 3 года) [55, 59]. В исследовании R. Ionescu-Iltu и соавторов значительно большее количество пациентов наблюдали свыше 3 лет [33]. Если это исследование продлится еще несколько лет и будет выявлено снижение смертности при стратегии поддержания синусового ритма, то данная работа будет первым крупномасштабным наблюдением с достаточной продолжительностью.

Наблюдение за пациентами, которым проводили катетерную изоляцию устьев легочных вен, показало, что устранение ФП в среднем за 900 (от 161 до 1508) дней способно значительно снизить риск возникновения инсульта и смерти [47]. Почему же в AFFIRM и RACE такую связь не выявляли? В обоих этих исследованиях разрешалось прекращать антикоагулянтную терапию в группе поддержания синусового ритма через 4 нед после констатации его сохранения. Отмечавшаяся при такой тактике высокая частота инсульта подтверждает необходимость продолжения антикоагулянтной терапии, несмотря на кажущееся сохранение синусового ритма, и может объяснить отсутствие преимущества в группе контроля синусового ритма. Исследование R. Ionescu-Iltu и соавторов охватывает годы после окончания AFFIRM и RACE, что позволяет предполагать проведение более качественного лечения антикоагулянтами [33]. Возможно, что раннее начало ААТ также предотвращало у них патологическое ремоделирование левого предсердия и ограничивало неблагоприятные последствия ФП. Действительно, выживаемость может оказаться лучше, если синусовый ритм эффективно поддерживается [18].

Недавно опубликованы три метаанализа исследований по изучению эффективности ААТ в лечении больных с ФП, выводы которых представляют практический интерес.

S. Sullivan и соавторы [53] оценивали эффективность и безопасность длительной противорецидивной ААТ. Анализ 113 публикаций подтвердил эффективность средств IC (флекаинид, пропафенон) и III (амиодарон, дофетилид, дронедазон, соталол) классов ААП (по классификации E.M. Vaughan-Williams) в предотвращении рецидивов ФП с сопутствующим повышением риска побочного действия, в то же время влияние ААТ на прогноз и качество жизни не доказано.

D. Caldeira и соавторы [10] включили в метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 7499 пациентов с ФП. Не удалось выявить существенных различий прогностического влияния стратегии снижения ЧСС по сравнению со стратегией сохранения синусового ритма на такие показатели: смерть от всех причин (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,86–1,05), сердечно-сосудистая смерть (ОР 0,99; 95 % ДИ 0,87–1,13), аритмическая/внезапная смерть (ОР 1,12; 95 % ДИ 0,91–1,38), ишемический инсульт (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,52–1,53),

системная эмболия (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,69–1,14), кровотечение (ОР 1,10; 95 % ДИ 0,89–1,36). По мнению авторов, обе стратегии лечения равноценны, поэтому при выборе терапии ФП следует учитывать другие факторы, в том числе индивидуальные предпочтения врача и больного, сопутствующие заболевания, переносимость препаратов и необходимость оптимизации расходов.

S. Chen и соавторы [14] объединили в метаанализе 10 проспективных рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали 7876 пациентов. Обе стратегии сопоставляли по влиянию на сумму всех осложнений (смертность от всех причин, прогрессирование сердечной недостаточности (СН), тромбоэмболия и кровотечение). В целом, существенных различий в общем количестве осложнений не отмечали – 11,5 % в год при контроле ЧСС по сравнению с 11 % в год при контроле синусового ритма (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,90–1,20; P=0,64). Однако в исследованиях, в которых средний возраст больных был менее 65 лет, контроль ЧСС сопровождался значительно более высоким риском возникновения осложнений по сравнению с контролем синусового ритма – соответственно 8,7 и 4,8 % в год (ОР 1,89; 95 % ДИ 1,26–2,86; P=0,002).

Научные исследования и многолетний клинический опыт позволяют признать, что прогрессирование ФП от пароксизмальной формы к постоянной ухудшает клинический статус пациентов и их прогноз. Замедление прогрессирования ФП следует рассматривать в качестве одной из задач терапии. С. De Vos и соавторы [20] определяли факторы, влияющие на прогрессирование аритмии. У 2137 пациентов с недавно возникшей ФП из проекта Record AF сравнивали обе стратегии лечения в соответствии с выбором пациента/врача. За период наблюдения 12 мес прогрессирование ФП констатировано у 318 больных (15 %). При многофакторном анализе установлено, что независимыми предикторами прогрессирования ФП являлись СН (ОР 2,2; 95 % ДИ 1,7–2,9; P<0,0001), артериальная гипертензия – АГ (ОР 1,5; 95 % ДИ 1,1–2,0; P=0,01) и терапия с целью контроля ЧСС, а не контроля синусового ритма (ОР 3,2; 95 % ДИ 2,5–4,1; P<0,0001). Несмотря на то, что СН и АГ способствуют прогрессированию ФП, противорецидивная ААТ обеспечивает снижение риска прогрессирования аритмии.

Основным доводом в пользу стратегии контроля ритма сердца является уменьшение симптомов ФП, улучшение качества и продолжительности жизни. В то же время, существуют некоторые ограничения при проведении профилактической ААТ: 1) эффективность ААП, которые используют для контроля синусового ритма, небольшая; 2) эффективная ААТ обычно приводит к снижению частоты, а не к полному прекращению рецидивов ФП; 3) часто отмечают проаритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты ААП; 4) выбор ААП должен, в первую очередь, определяться безопасностью, а не эффективностью.

Антиаритмические препараты, используемые для профилактики фибрилляции предсердий

Многие ААП достаточно токсичны, что ограничивает их использование для сохранения синусового ритма (табл. 1). Бета-адреноблокаторы малоэффективны в профилактике рецидивов ФП (исключением являются тиреотоксикоз и ФП, возникающая при физической или эмоциональной нагрузке). В рандомизированном исследовании у 394 больных частота рецидивов ФП при лечении метопрололом составила 47,7 %, а в контрольной группе – 59,9 % (P=0,005). Антиаритмический эффект может также объясняться улучшением контроля синусового ритма, на фоне которого рецидивы ФП становятся бессимптомными [12].

По данным метаанализа 44 рандомизированных контролируемых исследований по сравнению ААП с плацебо или отсутствием лечения [41], быстро (дизопирамид, хинидин) или медленно (флекаинид, пропafenон) диссоциирующие блокаторы Na⁺-каналов, «чистые» блокаторы K⁺-каналов (дофетилид), препараты, блокирующие K⁺-каналы и β-адренорецепторы (соталол), и блокаторы различных ионных каналов, обладающие антиадренергической активностью (амиодарон), снижали частоту рецидивов ФП. В целом вероятность удержания синусового ритма при применении ААП увеличивается примерно в 2 раза [44]. Амиодарон по эффективности превосходил ААП I класса и соталол. В большинство исследований включали пациентов без тяжелой кардиальной патологии. Хотя смертность во всех исследованиях была низкой (0–4,4 %), лечение ААП I класса ассоциировалось с увеличением

Таблица 1

Сводная таблица ААП, используемых для профилактики ФП, их суточные дозы и основные побочные эффекты

Препарат	Доза	Противопоказано / использовать с осторожностью	Основные фармакологические взаимодействия
Класс IA по E.M. Vaughan-Williams			
Дизопирамид	100–250 мг 3 раза в сутки	СН Удлинение интервала QT Глаукома Задержка мочи Сухость во рту	Взаимодействие с CYP3A4: ингибирование (верапамил, дилтиазем, кетоконазол, антибиотики макролиды, ингибиторы протеаз, грейпфрутовый сок) и усиление (рифампин, фенобарбитал, фенитоин и др.)
Хинидин	324–648 мг 3 раза в сутки	Удлинение интервала QT Тошнота, рвота	Ингибиторы CYP2D6: ↑ концентрации – трициклические антидепрессанты, метопролол, психотропные препараты; ↓ эффективности кодеина Ингибиторы P-гликопротеина: ↑ концентрации дигоксина
Класс IC по E.M. Vaughan-Williams			
Флекаинид	50–200 мг 2 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН	Взаимодействие с CYP2D6: (ингибиторы CYP2D6, включая хинидин, флуокситин, трициклические антидепрессанты также генетически обусловленное отсутствие у 7–10 % популяции) и почечной экскреции (возможно двойное ↑ концентрации в плазме)
Флекаинид XL	200 мг 1 раз в сутки	ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Синдром Бругада Заболевания печени, почек	
Пропафенон	150–300 мг 3 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН	Взаимодействие с CYP2D6: (ингибиторы CYP2D6, включая хинидин, флуокситин, трициклические антидепрессан- ты; также генетически обусловленное отсутствие у 7–10 % популяции) слабый β-адреноблокатор Ингибиторы P-гликопротеина: ↑ концентрации дигоксина Ингибиторы CYP2C9: ↑ концентрации варфарина (↑ МНО 25 %)
Пропафенон SR	225–425 мг 2 раза в сутки	ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Синдром Бругада Заболевания печени ХОЗЛ	
Этацизин	50 мг 3 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Гипертрофия ЛЖ Синдром Бругада	
Аллапинин	25–50 мг 3 раза в с сутки	Дисфункции СУ и ПСС СН ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Гипертрофия ЛЖ Синдром Бругада	
Морацизин	100–200 мг 3 раза в сут	Дисфункции СУ и ПСС СН ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Гипертрофия ЛЖ Синдром Бругада	

Таблица 1. Продолжение

Класс III по E.M. Vaughan-Williams			
Амиодарон	В период насыщения от 600 мг до 1,8 г в сутки в 2–3 приема до достижения суммарной дозы 10 г Поддерживающая доза – 200–400 мг в сутки	Дисфункция СУ и ПСС Нарушения внутрижелудочковой проводимости Удлинение интервала QT Фоточувствительность Заболевания щитовидной железы, легких, печени, желудочно-кишечного тракта, неврологические расстройства	Ингибирование CYPs: ↑ концентрации – варфарин (↑ МНО 0–200 %), статины, многие другие препараты Ингибиторы Р-гликопротеина: ↑ концентрации дигоксина
Дофетилид	125–500 мкг 2 раза в сутки	Удлинение интервала QT Заболевания почек Гипокалиемия Диуретическая терапия	Взаимодействие с CYP3A: верапамил, гидрохлоротиазид, циметидин, кетоконазол, триметоприм, прохлорперазин и мегестрол противопоказаны; перед назначением прекратить прием амиодарона не менее чем за 3 мес
Дронедарон	400 мг 2 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН ИБС Постоянная форма ФП/ТП Заболевания печени, почек, легких Осторожно применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT	Взаимодействие с CYP3A: ингибирование (например: верапамил, дилтиазем, кетоконазол, антибиотики макролиды, ингибиторы протеаз, грейпфрутовый сок) и усиление (рифампин, фенобарбитал, фенитоин и др.) Ингибиторы CYP3A, CYP2D6, Р-гликопротеина: ↑ концентрации – статины, сиrolimus, такролимус, β-адреноблокаторы, дигоксин
Соталол	40–160 мг 2 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН ИБС Гипертрофия ЛЖ Постоянная форма ФП/ТП Гипокалиемия Диуретическая терапия Заболевания почек ХОЗЛ Осторожно применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT	Не выявлено (почечная экскреция)

Примечание. СУ – синусовый узел; ПСС – проводящая система сердца; ТП – трепетание предсердий; ХОЗЛ – хронические обструктивные заболевания легких; МНО – международное нормализованное отношение; ЛЖ – левый желудочек.

летальности (ОР 2,39; 95 % ДИ 1,03–5,59; P=0,04).

Флекаинид, пропафенон, соталол и амиодарон наиболее часто применяют в большинстве европейских стран. Частота применения хинидина (первого зарегистрированного блокатора Na⁺-каналов) в последние годы снизилась, так как он вызывает удлинение интервала QT и увеличивает риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes*. Дизопирамид рекомендован только для предупреждения рецидива вагусной формы ФП в Европе [11]. Альтернативой дизопирамиду в такой ситуации является аллапинин. Эффективность и безопасность применения у больных с ФП аллапинина, пропафенона и этацизина не

сопоставляли в крупных рандомизированных исследованиях.

Пропафенон обладает слабыми β-адрено-блокирующими свойствами. Препарат безопасен у больных без серьезного структурного заболевания сердца. По аналогии с флекаинидом, его не следует назначать пациентам с ИБС и СН. При лечении пропафеноном целесообразно соблюдать те же меры предосторожности, что и при применении флекаинида. Пропафенон в нагрузочной дозе 450–600 мг чаще всего применяется самими больными для кардиоверсии при рецидиве ФП («таблетка в кармане»). В течение 3 ч после перорального приема пропафенона в условиях стационара ритм удавалось восстановить у 45 %, а

после приема плацебо – у 18 % пациентов. В небольших исследованиях пропafenон и флекаинид демонстрировали сходную эффективность.

По данным одного исследования, самостоятельное пероральное применение больным пропafenона (450–600 мг) или флекаинида (200–300 мг) может быть безопасным и эффективным (94 %; 534 из 569 случаев) способом устранения ФП в амбулаторных условиях [7]. Только у 1 из 569 пациентов развилось ТП с высокой кратностью проведения на желудочки.

Этот подход может использоваться у отдельных больных с нечастыми рецидивами ФП (1 раз в мес и реже), сопровождающимися выраженными симптомами. Прежде чем рекомендовать подобную тактику лечения, следует оценить показания и противопоказания, а также дать оценку эффективности и безопасности перорального приема препаратов в условиях стационара. Пациенты должны быть проинструктированы о целесообразности приема флекаинида или пропafenона при появлении симптомов ФП.

При длительном лечении этим препаратом его купирующий эффект может ослабевать.

Этацизин – ААП фенотиазинового ряда, блокатор быстрых Na^+ -каналов (ААП IC класса). Обладает также свойствами блокатора Ca^{2+} [3]. При приеме внутрь достигает максимума концентрации через 2,5–3 ч, длительность действия составляет около 6–9 ч, чем требует не менее чем трехкратного в сутки приема препарата. Эффективность этацизина при пароксизмальной и персистирующей ФП изучалась в основном в открытых не плацебоконтролируемых, иногда параллельных исследованиях. Этацизин может быть использован для лечения пациентов без органического заболевания сердца и у больных с АГ без гипертрофии ЛЖ. Не должен назначаться при ИБС, СН, АГ с гипертрофией ЛЖ в связи с риском проаритмогенного действия. Обладает умеренным холинолитическим эффектом. Возможно проаритмогенное действие: угнетение внутрисердечного, атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения возбуждения, желудочковые тахикардии, включая, фибрилляцию желудочков. Наиболее частые побочные действия – головокружение, головная боль, расстройства зрения.

Амиодарон – превосходит пропafenон и соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП [41]. В отличие от большинства

других ААП, его можно назначать пациентам с органическим заболеванием сердца, включая СН [16]. Риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* при лечении амиодароном ниже, чем при применении «чистых» блокаторов K^+ -каналов, что, возможно, связано с блокадой различных ионных каналов. Однако при лечении амиодароном отмечали проаритмогенный эффект [39], поэтому рекомендуют контролировать длительность интервала QT. При противорецидивной терапии ФП в большинстве ситуаций амиодарон рассматривают в качестве препарата резерва при неэффективности других ААП [11, 57].

Амиодарон обладает минимальным количеством проаритмогенных эффектов, однако оказывает существенное токсическое влияние на различные органы и системы [30]. В большинстве случаев побочные эффекты обусловлены его общей кумулятивной дозой. Тем не менее, прием даже низких доз препарата (100–200 мг) может вызывать значимое побочное действие, которое увеличивается при длительном приеме [37].

К примеру, частота возникновения гипо- и гипертиреозидизма может достигать 25–33 %; рефлюкс-эзофагит и поражения печени, которые сопровождаются повышением уровня щелочной фосфатазы и аминотрансфераз в крови возникают у 4–25 %; нейротоксические эффекты (тремор, головные боли, невриты и невропатии зрительного нерва) – у 20–40 %; также возникают дерматопатии (до 75 % случаев) – выраженная фоточувствительность (серовато-синий оттенок кожи на участках, открытых для прямого попадания солнечного света); отложения в роговице – в 100 % случаев [60].

Наиболее опасный побочный эффект амиодарона – легочные осложнения [28]. Механизм поражения легких обусловлен повреждающим действием амиодарона альвеолярных мембран, что приводит к интерстициальному фиброзу легких с последующим развитием пневмосклероза и дыхательной недостаточности. Эти симптомы неспецифичны и часто расцениваются как симптомы, связанные с СН, что мешает распознаванию истинной проблемы и повышает риск летального исхода.

Около 30 % пациентов, получавших амиодарон, отказывались от приема препарата из-за побочных эффектов.

Дронедарон – блокатор Na^+ -, K^+ - и Ca^{2+} -каналов (ААП III класса), обладающий неконку-

рентной антиадренергической активностью. Синтезированный подобно амиодарону и лишённый молекулы йода, был быстро возведен в статус препарата первой линии для лечения ФП [11, 26, 52, 61], но вскоре оказался ни столь же эффективным [42], ни более безопасным [22, 23] по сравнению с амиодароном.

Проведен ряд исследований – ATHENA [32, 36, 45], ADONIS, EURIDIS [50], DIONYSOS [42], ANDROMEDA [40], PALLAS [12] – по оценке антиаритмической эффективности дронедарона для профилактики рецидивов ФП, изучали его влияние на суммарный сердечно-сосудистый риск (частота госпитализаций, смерть от любых причин и др.). Эти исследования показали, что дронедарон так же, как соталол, пропafenон и флекаинид, обладает антиаритмической эффективностью для профилактики рецидивов ФП, но несмотря на отсутствие влияния на щитовидную железу, по эффективности существенно уступает амиодарону.

Первоначальные представления о возможности применения дронедарона у больных с ФП на фоне структурных заболеваний сердца (ИБС, гипертрофия миокарда, СН), сложившиеся на основании результатов исследования ATHENA, в последующих исследованиях (PALLAS) своего подтверждения не нашли. В исследовании PALLAS у пациентов с постоянной ФП применение дронедарона ассоциировалось с повышением смертности в 2,11 раза, увеличением риска инсульта в 2,32 раза и учащением госпитализаций по поводу СН в 1,81 раза [17].

Дронедарон может применяться для контроля синусового ритма у больных без структурных заболеваний сердца при невозможности использования других ААП. При этом препарат должен назначаться под тщательным контролем ЭКГ. В первые 6 мес его приема необходимо тщательное наблюдение за функциональным состоянием печени (мониторирование уровня печеночных ферментов в плазме крови) и легких. В случае возникновения рецидива ФП дронедарон должен быть отменен. Дронедарон не может быть рекомендован для применения у больных с постоянной формой ФП или ТП; в качестве препарата, используемого для снижения ЧСС у больных с ФП; у больных, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления хронической СН; у больных с систолической дисфункцией ЛЖ со снижением фракции выброса менее 40 %; у больных с

ИБС. У пациентов, принимающих дигоксин, дронедарон следует применять с осторожностью, его также не следует назначать вместе с дабига-траном.

Соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП оказался сопоставимым с комбинацией хинидина и верапамила в фиксированных дозах [24], но уступал амиодарону. В исследовании SAFE-T эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП была сопоставимой у больных с ИБС ($P=0,53$) [51]. Проаритмогенное действие соталола связано с удлинением интервала QT и/или брадикардией. Необходимо тщательное мониторирование длительности интервала QT и патологических зубцов TU [39]. Если интервал QT увеличивается более 500 мс, следует отменить соталол или снизить его дозу. Риск проаритмогенного действия повышен у женщин, пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, тяжелой брадикардией, желудочковыми аритмиями, дисфункцией почек, гипокалиемией или гипомагниемией [29].

Выбор антиаритмических препаратов в зависимости от тяжести кардиальной патологии

При выборе ААП для профилактики ФП у больных с рецидивами ФП предпочтительно начинать с более безопасных (хотя, возможно, и менее эффективных) препаратов. В последующем при необходимости можно перейти на терапию более эффективными и менее безопасными ААП. Пациентам без тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний можно назначать практически любые ААП, зарегистрированные для лечения ФП (табл. 2).

Профилактику рецидивов ФП у больных с адренергической ФП логично начинать с β -адреноблокаторов. Поскольку β -адреноблокаторы менее эффективны у многих других больных с изолированной ФП, им обычно назначают флекаинид, пропafenон, аллапинин, этализин, соталол или дронедарон. При невозможности использования или неэффективности этих лекарственных средств может быть назначен амиодарон.

Выделяют различные патофизиологические варианты поражения сердца: гипертрофия, ишемия и застойная СН. В каждом из этих случаев рекомендуется избегать применения определенных препаратов. В клинических исследованиях у больных с ФП и другими аритмиями про-

Таблица 2
Сводные рекомендации по выбору ААП для контроля синусового ритма

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень рекомендаций
ААП, применяемые для контроля ритма у больных с ФП: Амиодарон Дронедарон Пропафенон Соталол Флекаинид Этацизин Аллапинин Морацизин (морицизин, этмозин)	I I I I I IIa IIa IIb	A A A A A C C C
Амиодарон более эффективно удерживает синусовый ритм, чем соталол, пропафенон, флекаинид или дронедарон (уровень доказательств А), однако из-за токсичности его обычно следует применять, если другие средства оказались неэффективными или противопоказаны (уровень доказательств С)	I	A/C
У больных с тяжелой СН (III–IV ФК по NYHA) или нестабильной СН II ФК по NYHA (декомпенсация в течение предыдущего месяца) амиодарон является препаратом выбора	I	B
У больных без серьезного структурного заболевания сердца ААП следует начинать с флекаинида, пропафенона, этацизина, соталола или дронедарона	I	A
У больных без серьезного структурного заболевания сердца для удержания синусового ритма следует рассмотреть целесообразность применения аллапинина и этацизина (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств С), а также морацизина (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств С)	IIa/IIb	C/C
Дронедарон можно применять для сохранения синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП	I	A
β-адреноблокаторы рекомендуют применять для профилактики адренергической ФП	I	C
Если один ААП не снижает частоту рецидивов ФП до клинически приемлемого уровня, следует рассмотреть целесообразность использования другого	IIa	C
У пациентов с первым эпизодом ФП для контроля ритма сердца (и ЧСС) следует рассмотреть целесообразность применения β-адреноблокаторов	IIa	C
Дронедарон не рекомендуют применять у больных с постоянной формой ФП/ТП	III	B
Дронедарон не рекомендуют у больных с ФП/ТП, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления СН, а также имеющих ФВ ЛЖ < 40 %	III	B
ААП не рекомендуют применять для удержания синусового ритма у больных с выраженной дисфункцией СУ или АВ-узла, если им не имплантирован постоянный водитель ритма сердца	III	C

демонстрирована достаточно высокая токсичность флекаинида и пропафенона, которую связывали с проаритмогенным действием и/или отрицательными инотропными эффектами. Соталол удлиняет интервал QT и может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа torsade de pointes у чувствительных пациентов, в том числе с выраженной гипертрофией ЛЖ и СН. Результаты исследований у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, показали относительную безопасность соталола при ИБС. У большинства больных с тяжелым структурным заболеванием сердца, особенно СН и гипертрофией ЛЖ, в Европе было разрешено применение только амиодарона (в Северной Америке в таких случаях применяют также дофетилид).

Высказываются сомнения в безопасности длительной терапии амиодароном у больных СН III ФК по NYHA [8].

У больных с гипертрофией ЛЖ соталол чаще оказывает проаритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропафенон, однако существуют опасения относительно их проаритмогенного действия у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ЛЖ ≥ 14 мм) и сопутствующей ИБС.

Пациентам с ИБС не следует назначать флекаинид или пропафенон. Препаратом первой линии является соталол. Амиодарон в таких случаях применяют на последнем этапе лечения, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов.

Сроки проведения профилактической антиаритмической терапии

С целью профилактики ФП ААП обычно назначают длительно. Можно ли снизить риск токсического действия ААП, ограничив продолжительность их применения, без ущерба для противорецидивной эффективности?

Так, недавно P. Kirchhof и соавторы опубликовали результаты исследования Flec-SL [38], в котором участвовали 635 пациентов (средний возраст 64 года, 64 % мужчин, 97 % с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, 6 % с ИБС, средний диаметр левого предсердия – 47 мм). Учитывая, что у больных с ФП потенциал действия в предсердиях нормализуется через 2–4 нед существования синусового ритма, авторы предположили, что ААП могут не приносить заметной пользы в последующий период. После успешной кардиоверсии рандомизировали в следующие группы: I – отсутствие ААТ (n=81), II – длительная терапия (n=263), III – краткосрочная ААТ – до 4 нед после кардиоверсии (n=261). В исследовании проверялась гипотеза, что краткосрочная ААТ после кардиоверсии не уступает длительной медикаментозной терапии. Больных наблюдали в течение 6 мес с помощью ежедневной телеметрической регистрации электрокардиограммы. Первичной конечной точкой была персистирующая ФП или смерть. Исследование показало, что краткосрочная ААТ была эффективной, но несколько уступала длительной терапии; антиаритмический эффект краткосрочной терапии составлял 80 % от эффекта длительной терапии через 6 мес после кардиоверсии.

В одном из предыдущих исследований сравнивали эпизодическое и постоянное назначение амиодарона; комбинированная первичная конечная точка включала показатели эффективности и безопасности. В этом исследовании эпизодическое использование амиодарона не было так же эффективно, как постоянный прием амиодарона [6]. На основании результатов этого исследования и фармакокинетики амиодарона, особенно с учетом его длительного периода полувыведения, представляется, что амиодарон не подходит для краткосрочной ААТ [16]. В целом имеющиеся данные дают основания полагать, что краткосрочная ААТ после кардиоверсии не должна быть обязательным вариантом лечения и не должна предусматривать назначение амиодарона, но она может быть полезна у пациентов с высоким риском развития

побочных эффектов ААП или у пациентов с нечастыми рецидивами ФП.

При проведении профилактического лечения ФП отсутствует 100 % антиаритмический эффект любого ААП в качестве монотерапии, а также их различных комбинаций. Очевидно и то, что, кроме риска возникновения осложнений и побочных эффектов, необходимо учитывать и другие немаловажные ограничения длительной ААТ:

1) каждый ААП обладает побочными эффектами и может вызывать проаритмии;

2) с увеличением дозы ААП увеличивается частота возникновения побочных эффектов и проаритмий;

3) при использовании комбинации различных ААП нежелательные побочные эффекты могут суммироваться;

4) отмечается прямая зависимость между длительностью применения амиодарона и частотой проявления его экстракардиальных побочных эффектов;

5) на фоне длительного применения ААП снижается его эффективность за счет уменьшения чувствительности мембран кардиомиоцитов к его метаболитам;

6) у определенных категорий пациентов (пожилые пациенты, больные с нарушениями проводящей системы сердца, вегетативными дисфункциями) небольшие дозы ААП могут вызывать проаритмии за счет усиления дисперсии рефрактерных периодов, а также других электрофизиологических механизмов;

7) существенное снижение стоимости лечения при использовании коротких курсов ААТ;

8) нежелание пациента длительно принимать ААП.

По данным некоторых рекомендаций приступы, возникающие 1 раз в 3 мес и реже, не нуждаются в постоянном приеме ААП. Проведенные исследования основывались на изучении эффективности профилактической ААТ в зависимости от сроков возникновения первого пароксизма после успешной кардиоверсии, частоты сохранения синусового ритма в течение 6 мес – 1 года после кардиоверсии или частоты достижения конечных точек исследования (частота госпитализаций, развитие тяжелой СН, смерть от различных причин и др.). Исследования по оценке эффективности ААТ в зависимости от частоты пароксизмов у больных без тяжелой кардиальной патологии не проводили.

Больные с так называемой идиопатической, или изолированной, ФП могут получать любые ААП. Недавно показано, что даже такая форма ФП негативно влияет на прогноз. В исследовании В. Weijls участвовали пациенты с изолированной ФП и лица без ФП (контрольная группа) с аналогичными клиническими характеристиками и эхокардиографическими параметрами [58]. При среднем сроке наблюдения (66 ± 11) мес сердечно-сосудистые события значительно чаще происходили у больных с идиопатической ФП по сравнению с контрольной группой (соответственно 49 и 20 %, $P=0,006$). У пациентов с идиопатической ФП первое сердечно-сосудистое осложнение наступало в более молодом возрасте по сравнению с контрольной группой (соответственно (59 ± 9) и (64 ± 5) лет, $P=0,027$), а сами осложнения протекали тяжелее. Очевидно, больные с идиопатической ФП нуждаются в раннем назначении эффективных ААП для поддержания синусового ритма.

Недавно получил объяснение факт резких различий в действии ААП у клинически сходных пациентов с ФП. В исследовании В. Parvez и соавторов [48] показано, что успешное поддержание синусового ритма не зависит от возраста, наличия АГ или идиопатической ФП. Генотипические особенности пациентов существенно модулируют их ответ на ААП, что указывает на возможность индивидуального подбора лечения с учетом генетического полиморфизма.

В заключение можно предложить основные направления по проведению профилактической ААТ у больных с ФП:

1) сохранение синусового ритма с помощью ААП или катетерной абляции показано для уменьшения симптомов, связанных с ФП;

2) ААП не должны назначаться для контроля ЧСС у больных с постоянной ФП, кроме случаев, когда препараты, замедляющие атриовентрикулярное проведение, не эффективны;

3) выбор ААП должен определяться в первую очередь на основании его безопасности, а не предполагаемой эффективности;

4) ограничение длительности ААТ до 4 нед после кардиоверсии может помочь улучшить ее безопасность.

Ремоделирование предсердий лучше предотвращать ранним контролем синусового ритма, не откладывая применение такого подхода до тех пор, пока не станет ясно, что контроль ЧСС при ФП приносит неудовлетворительные резуль-

таты. Таким образом, согласно имеющимся современным научным данным, в настоящее время тактика сохранения синусового ритма более предпочтительна и должна иметь приоритет, особенно у лиц молодого возраста [13].

Литература

1. Канорский С.Г., Медведева И.В., Мельник М.Г. и др. Поиск оптимальной терапии больных с фибрилляцией предсердий (результаты многолетнего сравнения трех стратегий лечения) // Кардиология. – 2004. – № 12. – С. 37–43.
2. Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. и др. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином // Кардиология. – 1989. – № 7. – С. 37–40.
3. Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 4. – С. 62–68.
4. Оганов Р.Г., Сулимов В.А., Бокерия Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53–77.
5. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2012. – 100 с.
6. Ahmed S., Rienstra M., Crijns H.J. et al. CONVERT Investigators. Continuous vs. episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – P. 1784–1792.
7. Alboni P., Botto G.L., Baldi N. et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the «pill-in-the-pocket» approach // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2384–2391.
8. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 225–237.
9. Bianconi L., Mennuni M., Lukic V. et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study // JACC. – 1996. – Vol. 28. – P. 700–706.
10. Caldeira D., David C., Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2012. – Vol. 105. – P. 226–238.
11. 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.
12. 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.
13. Camm A.J., Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate versus rhythm management controversy // J. R. Coll. Physicians Edinb. – 2012. – Vol. 42 (Suppl. 18). – P. 23–34.
14. Chen S., Yin Y., Krucoff M.W. Should rhythm control be preferred in younger atrial fibrillation patients? // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2012. – Vol. 35 (1). – P. 71–80.
15. Chung M.K., Shemanski L., Sherman D.G. et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrilla-

- tion: results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46.– P. 1891–1899.
16. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. // *Circulation.*– 1999.– Vol. 100.– P. 2025–2034.
17. Connolly S.J., Camm A.J., Halperin J.L. et al. Dronedaronone in high-risk permanent atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 2268–2276.
18. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109.– P. 1509–1513.
19. De Denus S., Sanoski C.A., Carlsson J. et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*– 2005.– Vol. 165.– P. 258–262.
20. De Vos C.B., Breithardt G., Camm A.J. et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy // *Am. Heart J.*– 2012.– Vol. 163.– P. 887–893.
21. Dorian P., Paquette M., Newman D. et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian trial of atrial fibrillation // *Am. Heart J.*– 2002.– Vol. 143.– P. 984–990.
22. FDA, FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedaronone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events, 2011.
23. FDA, FDA Drug Safety Communication: severe liver injury associated with the use of dronedaronone (marketed as Multaq), 2011.
24. Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial // *Eur. Heart J.*– 2004.– Vol. 25.– P. 1385–1394.
25. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // *JACC.*– 2006.– Vol. 48.– P. 854–906.
26. Gillis A.M., Verma A., Talajic M. et al. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management // *Can. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 27.– P. 47–59.
27. Hagens V.E., Rancho A.V., Van Sonderen E. et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 241–247.
28. Handschin A.E., Lardinois D., Schneiter D., Bloch K., Weder W. Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity following lung resection // *Respiration.*– 2003.– Vol. 70 (3).– P. 310–312.
29. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. // *Eur. Heart J.*– 2000.– Vol. 21.– P. 1216–1231.
30. Hilleman D., Miller M.A., Parker R. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects // *Pharmacotherapy.*– 1998.– Vol. 18 (6).– Pt. 2.– P. 138–145.
31. Hohnloser S.H. Benefit-risk assessment of current antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation // *Clin. Cardiol.*– 2012.– Vol. 35 (Suppl. 1).– P. 28–32.
32. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. Effect of dronedaronone on cardiovascular events in atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360.– P. 668–678.
33. Ionescu-Iltu R., Abrahamowicz M., Jackevicius C.A. et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation // *Arch. Intern. Med.*– 2012.– Vol. 172.– P. 997–1004.
34. Iwasaki Y.K., Nishida K., Kato T., Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management // *Circulation.*– 2011.– Vol. 124.– P. 2264–2274.
35. 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.
36. Joghetaei N., Weirich G., Huber W., Buchler P., Estner H. Acute liver failure associated with dronedaronone // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2011.– Vol. 4.– P. 592–593.
37. Kaushik S., Hussain A., Clarke P., Lazar H.L. Acute pulmonary toxicity after low dose amiodarone therapy // *Ann. Thorac. Surg.*– 2001.– Vol. 72 (5).– P. 1760–1761.
38. Kirchhof P., Andresen D., Bosch R. et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial // *Lancet.*– 2012.– Vol. 380.– P. 238–246.
39. Kirchhof P., Franz M.R., Bardai A., Wilde A.M. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. // *JACC.*– 2009.– Vol. 54.– P. 143–149.
40. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased mortality after dronedaronone therapy for severe heart failure. // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 2678–2687.
41. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A., Bergmann J.F. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2007.– Vol. 4.– P. CD005049.
42. Le Heuzey J.Y., De Ferrari G.M., Radzik D. et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedaronone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*– 2010.– Vol. 21.– P. 597–605.
43. Manios E.G., Mavrakis H.E., Kanoupakis E.M. et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study // *Cardiovasc. Drugs Ther.*– 2003.– Vol. 17.– P. 31–39.
44. McNamara R.L., Bass E.B., Miller M.R. et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment) // Agency for Healthcare Research and Quality.– 2001.– Publication № AHRQ 01–E026.
45. Nieuwlaat R., Hohnloser S.H., Connolly S.J. Effects of dronedaronone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study [abstract] // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 618.
46. Oral H., Souza J.J., Michaud G.F. et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment // *New Engl. J. Med.*– 1999.– Vol. 340.– P. 1849–1854.
47. Pappone C., Rosanio S., Augello G. et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 42.– P. 185–197.
48. Parvez B., Vaglio J., Rowan S. et al. Symptomatic Response to Antiarrhythmic Drug Therapy Is Modulated by a Common Single Nucleotide Polymorphism in Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 60 (6).– P. 539–545.
49. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 913–920.
50. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. et al. Dronedaronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter // *New Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 357.– P. 987–999.
51. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodaronone versus sotalol for atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 1861–1872.
52. Singh D., Cingolani E., Diamon G.A., Kaul S. Dronedaronone for atrial fibrillation: have we expanded the antiarrhythmic armamentarium // *JACC.*– 2010.– Vol. 55.– P. 1569–1576.

53. Sullivan S.D., Orme M.E., Morais E., Mitchell S.A. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 165 (2).– P. 229–236.
54. Testa L., Biondi-Zoccai G.G.L., Russo A.D. et al. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 2000–2006.
55. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 347.– P. 1834–1840.
56. 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.
57. 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.
58. Weijts B., De Vos C.B., Tieleman R.G. et al. The occurrence of cardiovascular disease during 5-year follow-up in patients with idiopathic atrial fibrillation // *Europace.*– 2013.– Vol. 15.– P. 18–23.
59. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 347.– P. 1825–1833.
60. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 356.– P. 935–941.
61. Zimetbaum P.J. Dronedarone for atrial fibrillation – an odyssey // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360.– P. 1811–1813.

Поступила 12.01.2015 г.

Профілактична антиаритмічна терапія у хворих з фібриляцією передсердь

Ю.В. Зінченко, О.І. Фролов

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

В огляді представлено дані останніх клінічних рекомендацій з профілактичного медикаментозного лікування фібриляції передсердь. Підсумовано й оцінено всі наявні на теперішній час результати досліджень з цієї проблеми. Обговорюються питання вибору стратегії тривалого лікування аритмії, схеми протирецидивної терапії. Розглядаються сучасні класи антиаритмічних препаратів, зареєстровані в різних країнах Європи та Америки. Показано їх профілактичну антиаритмічну ефективність, а також оцінено ризик виникнення проаритмій і різних побічних ефектів при їх застосуванні. Фібриляція передсердь – це складна для клініцистів аритмія щодо підбору профілактичної терапії. Представлено результати досліджень з проведення короткострокових курсів антиаритмічної терапії, наведено їх переваги та недоліки. Вони покликані допомогти лікарю у виборі оптимальної стратегії лікування з урахуванням можливого впливу на наслідки, а також співвідношення користі та ризику. Згідно з наявними сучасними науковими даними, тактика збереження синусового ритму ефективніша, і їй слід надавати перевагу, особливо в осіб молодого віку.

Ключові слова: фібриляція передсердь, профілактика, антиаритмічні препарати.

Preventive antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation

Yu.V. Zinchenko, O.I. Frolov

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

The review presents data from recent clinical recommendations for preventive medical treatment of atrial fibrillation. All available up-to-date data on trials results are summarized and analyzed. The issues of long-term treatment strategy and prevention of atrial fibrillation recurrences are discussed. Different up-to-date classes of antiarrhythmic drugs, registered in various countries of Europe and America, are reviewed. The article deals with preventive antiarrhythmic efficacy, pro-arrhythmogenic and other side effects of these antiarrhythmic drugs. The results of studies on short-term antiarrhythmic treatment, along with its advantages and disadvantages, are presented. These trials are designed to help the physician to choose the optimal treatment strategy, given its potential impact on outcomes, as well as the benefit-risk ratio. According to the up-to-date data, sinus rhythm restoration should be a preferable treatment strategy, especially in younger people.

Key words: atrial fibrillation, prevention, antiarrhythmic drugs.

УДК 616.12+612.176(477)

Глобальне здоров'я та серцево-судинні захворювання *

B. Nascimento^{1, 2, 3}, L. Brant¹, D. Moraes¹, A. Ribeiro^{1, 3}

¹ Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Белу-Оризонті, Бразилія

² Serviço de Hemodinâmica – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Белу-Оризонті, Бразилія

³ Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Белу-Оризонті, Бразилія

КЛЮЧОВІ СЛОВА: здоров'я, серцево-судинні захворювання, чинники ризику, смертність

Глобальне здоров'я, яке раніше стосувалося поняття «Міжнародне здоров'я» [8], поєднує різноманітні аспекти політики у сфері охорони здоров'я, епідеміології, профілактики, діагностики й лікування захворювань, якими знехтували, і не обмежується регіонами з низькими економічними ресурсами. Підґрунтя цього поняття становлять чотири основних аспекти: прийняття клінічного рішення, що базується на даних та доказах; фокус на популяційну спрямованість, а не на індивідуальну; соціальна мета; фокус на профілактику, а не на лікування захворювань [29]. У широкому контексті Глобальне здоров'я визначають як «всесвітнє поліпшення здоров'я, зменшення розбіжностей між системами охорони здоров'я та захист від глобальних загроз, що виходить за межі національних кордонів» [34]. Освітній консорціум з Глобального здоров'я (the Global Health Education Consortium) наголошує на його приналежності до «різних систем, практичних підходів та стратегій у сфері охорони здоров'я, підкреслюючи більшою мірою відмінності між країнами, ніж спільні риси» [19]. Місію Глобального здоров'я запропонував Інститут здоров'я США: «формування зацікавленості суспільства у забезпеченні умов, за яких люди можуть бути здоровими» [25]. Поняття Глобальне здоров'я виходить за межі інфекційних хвороб та захворювань,

якими знехтували, зокрема у слабо розвинених регіонах, і зосереджується на мульти- та між-дисциплінарності, питаннях профілактики, пошуку досягнення рівномірного доступу до медичної допомоги серед різних популяцій, та наголошує на тому, що здоров'я – це суспільне надбання, що не має обмежень.

Мета цього огляду – зробити внесок журналу «Heart» у поглиблення розуміння Глобального здоров'я у сфері серцево-судинних захворювань (ССЗ) шляхом аналізу праць, опублікованих за останні два роки (з травня 2012 р. до квітня 2014 р.). Огляд категоризовано за дослідженнями, які стосуються розуміння змін епідеміологічної картини ССЗ, тенденцій смертності й захворюваності, аспектів судинних і несудинних захворювань, серцево-судинних виявів окремих інфекційних захворювань, а також промоції серцево-судинного здоров'я.

Зміщення епідеміологічних акцентів

У минулому столітті разом із поліпшенням стану здоров'я у світі спостерігали зміни провідних причин смертності: на перший план вийшли неінфекційні захворювання – злоякісні новоутворення, цукровий діабет, легеневі та серцево-судинні захворювання, відтіснивши інфекційні захворювання та дефіцит харчування [24, 60]. Це «епідеміологічне зміщення» відбуло-

* Heart. – 2014. – Vol. 100. – P. 1743–1749.

ся в результаті постаріння населення – через зниження народжуваності й збільшення тривалості життя – та зростання темпів урбанізації, що разом з глобалізацією сприяло такому способу життя, при якому зріс тягар чинників ризику виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту, що є головними причинами смертності в усьому світі [60]. Справді, моделі, які інтегрують вік, чинники ризику та спосіб життя у вигляді показника, що означається як «вік серцево-судинного ризику», запропоновані як практичні та наочні інструменти при обговоренні проблеми серцево-судинного ризику [10]. Незважаючи на те, що «епідеміологічне зміщення» вже відбулося у країнах з високим рівнем доходів (КВРД), зокрема у США та країнах Західної Європи, воно також спостерігається у країнах із середнім та низьким рівнем доходів (КСНРД) [44], при цьому уражуються особи молодшого віку з бідніших етнічних груп або регіонів [2, 44]. У Тропічній Африці, наприклад, такі стани, як ураження серця при ревматичній лихоманці та ССЗ, асоційовані з ВІЛ-інфекцією, дуже поширені, хоча гіпертензивне ураження міокарда та інсульт лише нещодавно стали чітко встановленими причинами смертності й інвалідності, що пов'язано з недостатнім контролем артеріальної гіпертензії (АГ) [42]. Результати нещодавно проведених досліджень такого методу спостереження, як WHO STEPwise (WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS)), показали, що рівень серцево-судинного ризику залишається нижчим у цих країнах порівняно з іншими регіонами світу, проте він не повинен вважатися низьким, незважаючи на те, що частота виявлення ІХС все ще залишається невисокою. У країнах, де спостерігається постаріння населення, наприклад Південній Америці [2, 14], частіше трапляються випадки недотримання засад здорового способу життя, що призводить до більшої частоти виникнення атеросклеротичних ССЗ, які виявляються у молодшому віці, порівняно з КВРД [60]. Зусилля щодо профілактики, діагностики та лікування ІХС, інсульту та їхніх чинників ризику сприяють відстроченню значущого зростання захворюваності та смертності у зв'язку з цими станами, що, як правило, реєструється у віці понад 50 років [60]. Дані реєстрів Скандинавських країн свідчать, що, незважаючи на процес старіння, такі зусилля все ще сприяють стрімкому зниженню стандартизованої за віком серцево-судинної смертності [52].

Сучасні тенденції захворюваності та смертності

Відомо, що ССЗ є причиною близько третини смертельних наслідків в усьому світі, призводячи також до великої кількості випадків інвалідизації, що в цілому веде до значних економічних втрат. Результати дослідження, проведеного у країнах Північної та Південної Америки, показали, що, починаючи з 2000 р. і дотепер ССЗ були причиною 33,7 % зареєстрованих смертельних випадків (серед них 42,5 % були пов'язані з ІХС), при цьому вищі рівні спостерігали в жінок [14]. Зниження летальності на 20 % на континентах упродовж зазначеного періоду спостерігали головним чином у КВРД – близько 50–80 %, поряд з цим знижувалася також і частота випадків госпіталізації [27, 41]. Проте існує невідповідність як між країнами, так і між регіонами однієї і тієї ж країни [2], що може відображати нерівномірність доступу до системи охорони здоров'я та профілактичних заходів [44]. Наприклад, в Америці медіана рівнів смертності в КСНРД на 56,7 вища за таку в КВРД (рис. 1) [14]; при цьому в дослідженні, проведеному в той самий час у Бразилії, показано, що, незважаючи на зниження, рівень смертності все ще залишається вищим за такий у країнах з вищим рівнем доходів [2]. З іншого боку, в Китаї смертність унаслідок ІХС зросла з 1984 р., що пов'язано з персистентним курінням, високим рівнем холестерину та постарінням населення [44].

Судинні та несудинні захворювання

Спосіб життя та чинники ризику

Значною мірою тягар ССЗ може бути пов'язаний з невеликою кількістю складових способу життя [44] – дієтою, фізичною активністю, курінням та вживанням алкоголю. Окрім цих поведінкових аспектів, регіональні та соціальні особливості дієтичних звичок також можуть впливати на розвиток ССЗ. Наприклад, вищі концентрації в сироватці крові ω -3-поліненасичених жирних кислот, характерні для азійських дієт, асоціюються з нижчою частотою виявлення коронарної кальцифікації в когорті японських чоловіків при 5-річному спостереженні [54]. Подібно до цього в датській когорті спостерігали негативний дозозалежний тренд між тканинними концентраціями ω -3-поліненасичених жирних кислот та фібриляцією передсердь (ФП), що

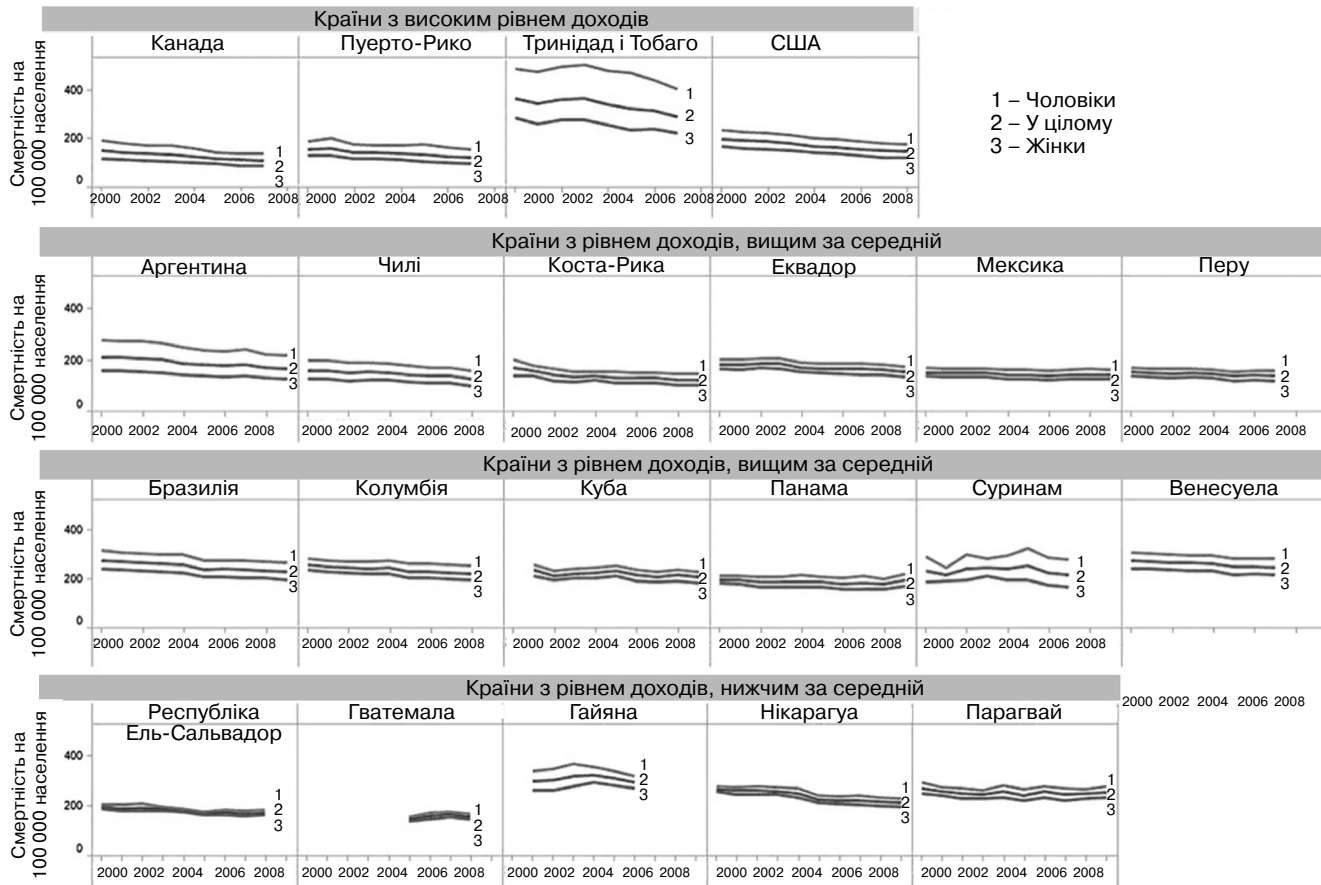


Рис. 1. Тенденції серцево-судинної смертності (МКХ-10 I00–I99) (кориговані за віком рівні/100 000). Відібрані країни (з високим рівнем доходів, а також вищим та нижчим за середній) Північної та Південної Америки, з 2000 до останнього доступного року (адаптовано за: de Fatima Marinho de Souza та співавт. [14]).

вперше виникла [51]. Окрім цього, досліджували також роль впливу підвищеного споживання кальцію на серцево-судинний ризик. У дослідженні German KAROLA (Langzeiterfolge der KARdiOLOGischen Anschlussheilbehandlung) за участю 1206 пацієнтів, які перенесли гостру серцево-судинну подію, вищі початкові сироваткові концентрації кальцію асоціювалися з підвищеним ризиком смерті від усіх причин (відношення ризиків (BP) 2,39) та ССЗ (BP 2,76) через 8 років спостереження [21]. Парадоксальними є результати дослідження в іншій великій німецькій популяційній когорті, де показано, що більше загальне споживання кальцію, зокрема з молочними продуктами, асоціювалося з 11-річним зниженням ризику виникнення інфаркту міокарда у 23 980 учасників, в яких не було серцево-судинних подій; при цьому ризик виникнення інсульту та серцево-судинна смертність не

змінювалися [33]. Цілеспрямоване обмеження споживання солі – доведений захід при АГ, а також в окремих ситуаціях – при хронічній хворобі нирок і в окремих етнічних групах [13].

При дослідженні Глобального здоров'я увагу приділяють також звичці тютюнопаління. Вживання тютюну, що має певні культурні поведінкові особливості, впливає несприятливо, і це питання продовжують вивчати. Наприклад, у крос-секційному дослідженні у великій іранській когорті переконливо продемонстровано асоціацію між курінням водяної люльки та поширеністю ССЗ (BP=3,75), у той час як жування насваю не мало подібної дії [26].

Чинники навколишнього середовища

Роль чинників навколишнього середовища, хоч і менш досліджена, продовжує обговорюватися в контексті епідеміології ССЗ. Прикладом є

реакція серцево-судинної системи на екстремальні температури. Холодна погода асоціювалася зі збільшенням ризику виникнення інфаркту міокарда в різних популяціях, і цей ефект був менш виражений у тих випадках, коли така метеоситуація була звичною і спонукала до формування певних поведінкових моделей захисту [23]. Результати нещодавно проведеного епідеміологічного спостереження за п'ятьма китайськими містами показали, що вплив екстремально високих або низьких температур асоціювався з підвищенням смертності від ІХС (18 і 48 %, відповідно), і це мало нелінійний характер [22]. Забруднення повітря також позиціонує як тригер зростання смертності від усіх причин і ССЗ [48], і цей ефект більш виражений у жінок у період постменопаузи [37]. Метааналіз 29 досліджень продемонстрував, що незначне підвищення вмісту твердих частинок у повітрі негативно корелює з варіабельністю серцевого ритму – маркером гіршого прогнозу ССЗ [47]. Подібно до цього, піддавання впливу палива з біомаси, очевидно, асоціюється з більшою поширеністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях (відношення шансів (ВШ) 2,6) [46].

Етнічні чинники

Етнічний склад різних популяцій також впливає на відмінності епідеміології ССЗ та їхні наслідки, що може бути пов'язаним з біологічними, культурними, організаційними та соціальними аспектами [3]. Наприклад, вважають, що в африканців та/або азійців смертність унаслідок ІХС може бути вищою через внутрішні біологічні особливості. Згідно з даними одного з досліджень, в азійських індійців виявлено позитивну кореляцію між антитілами до цитомегаловірусу та підвищеним ризиком ІХС; це свідчить про те, що поширеність інфекційних захворювань може бути пов'язана з вищим рівнем серцево-судинної смертності в цій популяції [40]. У Великобританії вищі рівні коронарної смертності серед південноазійських меншин були пов'язані з більшою частотою випадків ІХС з подібною летальністю [61]. Ці дані підтверджуються результатами метааналізу, який чітко показав, що в південних азійців спостерігають вищу смертність унаслідок більшої частоти випадків ІХС, навіть якщо їхній індивідуальний прогноз виглядає кращим, ніж в єропеоїдів, після корекції за конфаундинг-чинниками [62].

У цій популяції був також підвищений ризик інсульту (ВШ 1,67), про що свідчать результати іншого британського крос-секційного дослідження за участю 6292 пацієнтів з ФП [36]. Парадоксальними виявилися результати дослідження канадської когорти, до якої увійшли пацієнти з уперше діагностованою АГ. Згідно з даними цього дослідження, південні азійці мали нижчий ризик смерті та несприятливих серцево-судинних подій, незважаючи на менші доходи і вищу частоту артеріальної гіпертензії, порівняно з єропеоїдами [49]. Поширеність захворювання периферійних артерій також була нижчою серед південних азійців, згідно з результатами метааналізу 15 досліджень (рис. 2) [53]. Таким чином, зазначені вище етнічні особливості пов'язані з комплексом метаболічних, поведінкових та середовищних чинників, що потребує проведення ранніх превентивних заходів [61].

Етнічна гетерогенність та її мультифакторні посередники також можуть впливати на предикторну спроможність шкал серцево-судинного ризику: ні шкала Framingham, ні QRISK2 не могли адекватно прогнозувати ризик у трьох етнічних групах лондонської когорти, досліджених на етапі первинної медичної допомоги [59]. Розуміння етнічних відмінностей стану здоров'я дозволяє вдосконалити надання медичної допомоги представникам національних меншин, і, в широкому розумінні, – зменшити нерівномірність доступу до системи охорони здоров'я.

Серцево-судинні вияви окремих інфекційних захворювань

Окрім ІХС, тягар інших ССЗ також відрізняється між КВРД та КСНРД; в останніх поширені гострі серцево-судинні вияви ендемічних захворювань, типових за такої соціальної та економічної ситуації.

В Африці значущим є тягар ВІЛ-інфекції, особливо у Тропічному регіоні, що впливає на ситуацію із ССЗ. У дослідженні Heart of Soweto Study 10 % пацієнтів з уперше діагностованим ССЗ були ВІЛ-позитивні, при цьому з ВІЛ-інфекцією найчастіше асоціювалися такі серцево-судинні вияви, як кардіоміопатія, ураження перикарда і легенева гіпертензія [56]. ВІЛ-інфекція також асоціюється з раптовою серцевою смертю, і її тягар зростає через часту асоціацію з інфікуванням мікобактеріями туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів Тропічної Африки близько

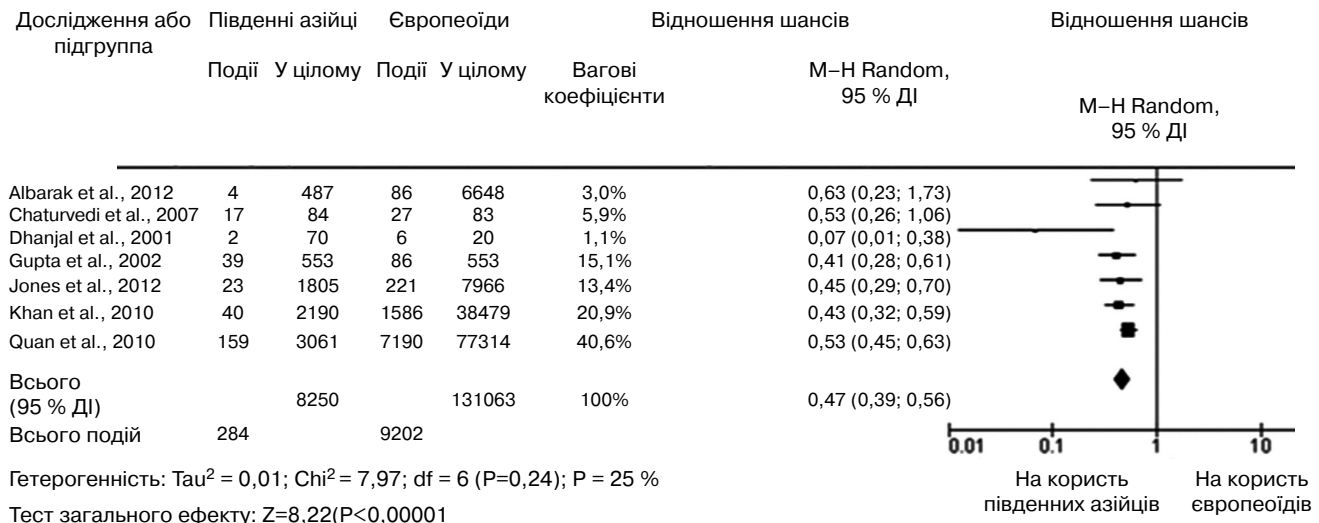


Рис. 2. «Форест»-графік поширеності захворювання периферійних артерій на тлі ІХС у популяціях південних азієць та європеїдів (адаптовано за М. Sebastiani та співавторами [53]). M-H – тест Mantel – Haenszel; Random – модель випадкових ефектів; ДІ – довірчий інтервал.

100 % усіх перикардіальних випотів мають туберкульозну етіологію; часто трапляється асоціація з міоперикардитами, які у значній частині пацієнтів (40 %) характеризуються зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [58]. Велике значення має те, що ВІЛ-асоційована кардіоміопатія частіше спостерігається на тлі вираженої імуносупресії і віремії, у той час як адекватна антиретровірусна терапія сприяє зменшенню її поширення [57]; це вказує на те, що контроль ВІЛ-інфекції може зменшувати її вияви з боку серцево-судинної системи.

Зростання доступу до медичної допомоги та ехокардіографічного дослідження в деяких частинах африканського континенту призвело до виявлення ендоміокардіального фіброзу в тих регіонах, де раніше про нього не повідомлялося. Незважаючи на досягнення у вивченні епідеміології, поліпшенні діагностики, фармакотерапії та хірургічного лікування ендоміокардіального фіброзу, на жаль, смертність внаслідок цього захворювання все ще висока [39].

Інші серцево-судинні захворювання

Огляд літератури щодо проблеми СН в Африці показав, що основними етіологічними чинниками виникнення гострої декомпенсованої СН були АГ, кардіоміопатія та ураження міокарда при ревматичній лихоманці, які зумовлюють 90 % випадків; цей патерн захворювань контрастує з домінуванням ІХС у Північній Америці та Європі (рис. 3). В Африці СН уражує, в основному, моло-

дих (середній вік 52 роки), без гендерних особливостей, та асоціюється з летальністю 18 % упродовж 6 міс, подібно до того, що спостерігається в неафриканських реєстрах СН. Це свідчить про те, що СН має несприятливий прогноз, незалежно від регіону [55].

Згідно з результатами дослідження, проведеного в Танзанії, пацієнти, госпіталізовані з приводу СН, були молодшими, і їхня летальність була вищою за таку в розвинених країнах. Профіль етіологічних чинників СН поступово наближається до такого в розвинених країнах зі збільшенням значущості АГ та зменшенням – ревматичної лихоманки [35]. Гіпертензивна кардіоміопатія, яку раніше вважали рідкісною в Тропічній Африці, також набула характеру епідемії в цьому регіоні і без належного контролю, ймовірно, сприятиме виникненню нових випадків СН, а також зростанню кількості випадків ІХС, ФП та інсульту [45].

У нещодавньому проведеному південноафриканському дослідженні за участю 176 пацієнтів з перипартальною кардіоміопатією показано, що у 26 % осіб були несприятливі наслідки (смерть, ФВ ЛШ < 35 % або тяжка симптомна СН); це має велике значення, особливо в контексті того, що вказане захворювання уражує жінок у репродуктивному віці. Предикторами несприятливого прогнозу були функціональний клас, ФВ ЛШ та кінцеводіастичний розмір ЛШ [4]. У табл. 1 підсумовано статті щодо Глобального здоров'я в контексті інших несудинних захворювань,

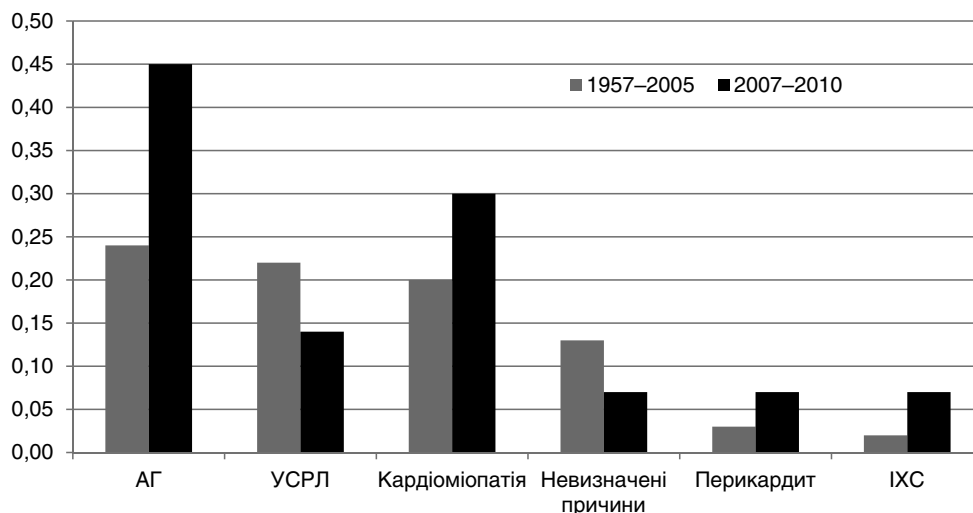


Рис. 3. Відмінності щодо частоти виявлення предикторів серцевої недостатності у Тропічній Африці впродовж періодів 1957–2005 рр. і 2007–2010 рр. (адаптовано за K. Sliwa і B. Mayosi [55]). УСРЛ – ураження серця при ревматичній лихоманці.

опублікованих у журналі «Heart» за останні два роки.

Промоція здорового способу життя, профілактика та лікування серцево-судинних захворювань

У сучасному контексті Глобального здоров'я боротьба з ССЗ – пріоритетний напрям у системі охорони здоров'я. Проблемними завданнями, які постали перед КВРД, є підтримання їхніх досягнень щодо зменшення серцево-судинної смертності, що спостерігається впродовж останніх десятиріч [14, 44], а також зменшення нерівномірності у системі надання медичної допомоги шляхом промоції цих здобутків серед специфічних національних меншин, де тягар ССЗ найважчий, – афроамериканців у США і південних азійців у Великобританії [20, 61]. КСНРД живуть в «іншій реальності»: рівень серцево-судинної смертності у низці країн зростає, і, незважаючи на те, що в інших – знижується, абсолютна кількість випадків ССЗ також зростає, головним чином, через постаріння населення [14]. Саме тому світовий досвід слід адаптувати до реалій кожної країни.

Для розробки конкретного плану дій, високопосадовці мають доказові дані про те, що зниження рівнів смертності при ІХС на 45–75 % є результатом контролю чинників ризику, і на 25–55 % – результатом лікування [24, 44]. Цілком зрозуміло, що високопосадовцям слід орієнтуватися на популяційні стратегії, як і на реалізацію мети підвищення громадської обізнаності, мотивуючи населення бути партнерами в організації медичної допомоги; в цьому контексті повинні бути враховані економічна складова, політика у сфері охорони зовнішнього середовища, а також можливості системи охорони здоров'я (інформаційний блок 1) [9, 31, 42].

наності, мотивуючи населення бути партнерами в організації медичної допомоги; в цьому контексті повинні бути враховані економічна складова, політика у сфері охорони зовнішнього середовища, а також можливості системи охорони здоров'я (інформаційний блок 1) [9, 31, 42].

Інформаційний блок 1

Пріоритетні напрями у сфері неінфекційних захворювань (адаптовано за M. Ntsekhe, A. Damasceno [42])

П'ять пріоритетних напрямів, визначених на Засіданні на найвищому рівні Генеральної асамблеї Організації Об'єднаних Націй щодо профілактики і контролю неінфекційних захворювань (вересень 2011 року):

1. Участь сильних, мотивованих лідерів, а також політична підтримка в реалізації програми дій.
2. Вирішення проблемних питань у таких пріоритетних сферах, як контроль тютюнопаління, зловживання сіллю, нераціональне харчування, зловживання алкоголем та малорухливий спосіб життя.
3. Підвищення доступності до основного лікування, що має сприятливе відношення вартості та ефективності.
4. Налагодження локального та міжнародного співробітництва у сфері досліджень і впровадження стратегій профілактики й контролю.
5. Моніторинг детермінант і тягаря неінфекційних захворювань, а також визначення прогресу у вирішенні цих питань на глобальному, регіональному та національному рівнях.

Таблиця 1

Основні статті щодо Глобального здоров'я у контексті несудинних захворювань, опубліковані у період з травня 2012 р. до квітня 2014 р.

Автор/ Рік	Країна/ Регіон	Дослід- жуване питання	Захворю- вання/ Чинники	Тип публі- кації	Дизайн дослідження	N	Основні висновки
Makubi та співавт., 2014	Танзанія/ Африка	Етіологія і прогноз	СН	Оригінальне дослідження	Проспективне обсерваційне дослідження	427	Пацієнти з СН молодші, порівняно з таки- ми у розвинених країнах. Етіологічні чин- ники подібні – на першому плані – АГ; зменшується значущість УСРЛ
Griffiths та співавт., 2014	Велико- британія/ Європа	Терапія	СН	Оригінальне дослідження	Модель «вартість- ефективність» у популяційній когорті	6505	Івабрадин, ймовірно, характеризується сприятливим відношенням «вартість/ ефективність» у британських пацієнтів з СН, в яких його застосування є доцільним
Syed та співавт., 2013	Південна Африка/ Африка	Прогноз	Туберкульозний перикардит і міоперикардит	Оригінальне дослідження	Проспективне обсерваційне дослідження	81	Міоперикардит часто трапляється за наявності туберкульозного перикардального випоту і асоціюється з ВІЛ-обумовленою імуносупресією
Ogah та співавт., 2013	Нігерія/ Африка	Епідеміологія	АГ	Огляд	Систематичний огляд	Немає даних	Заходи у сфері громадського здоров'я необхідні для контролю епідемічного зро- стання поширеності АТ у Тропічній Африці
Mosumbi та співавт., 2013	Мозамбік/ Африка	Епідеміо- логія, профілактика і терапія	Ендоміо- кардіальний фіброз	Огляд	Огляд літератури	Немає даних	Необхідними є спільні зусилля для подо- лання недостатньої компетентності та фінансових труднощів у лікуванні ендомікардіального фіброзу
Sliwa та співавт., 2013	Південна Африка/ Африка	Епідеміо- логія, етіологія і прогноз	СН	Огляд	Огляд літератури	Немає даних	Оптимізація лікування і контролю АГ відіграє ключову роль у поліпшенні серцево-судинного здоров'я в Африці
Zu hke та співавт., 2013	Південна Африка/ Африка	Епідеміо- логія, діагностика і профілактика	ПВС та УСРЛ	Огляд	Огляд літератури	Немає даних	В Африці все ще залишається значущий тягар УСРЛ; ще потребує вирішення про- блема ведення пацієнтів з «простими» ПВС
Blauwe та співавт., 2013	Південна Африка/ Африка	Епідеміо- логія, предиктори і наслідки	Перипарціальна кардіоміопатія	Оригінальне дослідження	Проспективне когортне дослідження	176	Збільшення КСР ЛШ, зниження ІМТ та загального холестерину сироватки крові – прогностично несприятливі ознаки; старший вік і менший КСР ЛШ асоціюються з більш високою ймовірністю відновлення функціонального стану ЛШ
Syed та співавт., 2013	Нігерія/ Тропічна Африка	Епідеміологія	ССЗ, асоційовані з ВІЛ-інфекцією	Огляд	Огляд літератури	Немає даних	10 % пацієнтів з уперше діагностованим ССЗ були ВІЛ+; найчастішими виявами були СН (38 %), ураження перикарда (13 %) та ЛАГ (8 %), що асоціювалися з імуносупресією та віремією

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла; КСР – кінцевосистолічний розмір; ЛАГ – легенева АГ; ПВС – природжені вади серця; СН – серцева недостатність.

Для протидії нездоровому способу життя, що призводить до збільшення поширення ССЗ, для спонукання до фізичної активності та раціонального харчування можуть застосовуватися технології маркетингу [24, 31, 44]. Регулювання частки високоенергетичних продуктів, наприклад солодких напоїв, і субсидування фруктів, овочів і натуральних продуктів може сприяти поширенню раціонального харчування [24, 31, 44]. Доведено, що зменшенню поширення ССЗ

сприяють заборона тютюнопаління, а також збільшення акцизного збору на алкогольні напої та тютюнові вироби [18, 24]. Так, у Нідерландах заборона тютюнопаління на робочому місці сприяла статистично значущому зниженню рівнів амбулаторної раптової зупинки кровообігу близько 12 % (рис. 4) [15], у той час як у Бразилії визначено, що близько 420 000 смертей запобігли завдяки обмеженню споживання тютюну впродовж 1989–2010 рр. [32].

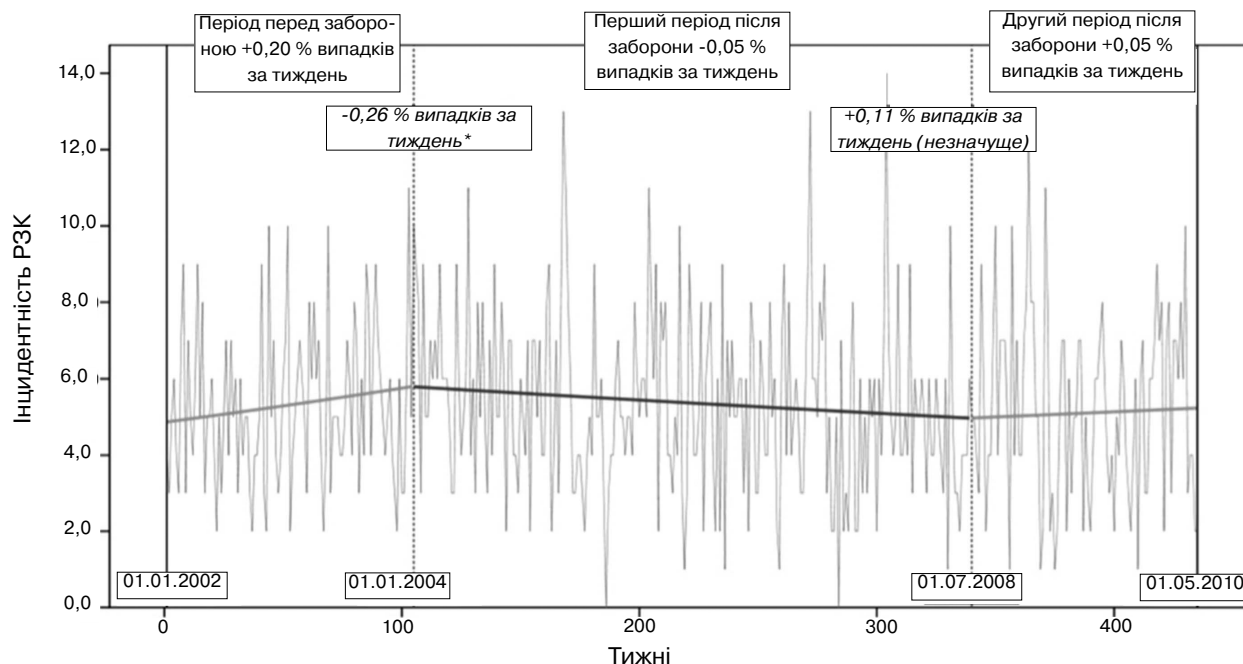


Рис. 4. Абсолютна кількість спостережуваних випадків (сірі лінії) і тенденції інцидентності (жирні лінії) амбулаторної раптової зупинки кровообігу (РЗК) у період з 1 січня 2002 р. (тиждень 1) до 1 травня 2010 р. (тиждень 435). Вертикальні пунктирні лінії позначають запровадження двох заборон тютюнопаління на тижні 105 (заборона на робочому місці) та тижні 340 (заборона у секторі обслуговування), відповідно. Текстові блоки містять інформацію про нахили (прямий шрифт) та зміни нахилів (курсив) у некоригованій регресійній моделі Poisson. * Значущі зміни нахилу ($P < 0,05$) (адаптовано за D. de Korte-de Boer та співавторами [15]).

Велике значення має також поліпшення діагностики і лікування ССЗ [31, 44]. Наприклад, у Чехії зниження летальності в період 1994–2009 рр. сприяло суттєвому зниженню національного рівня серцево-судинної смертності [12]. Для досягнення вагомшого результату лікування, засноване на доказах, повинно бути доступним усім, хто його потребує, характеризуватися сприятливим відношенням «вартість/ефективність», а також сприяти досягненню рекомендованих терапевтичних цілей.

Подолання першої перешкоди на шляху доступності лікування всім, хто його потребує, передбачає забезпечення рівномірного доступу до системи надання медичної допомоги. Таким чином, все більше зростає увага до структурованих систем охорони здоров'я, особливо в контексті універсальної доступності, оскільки впровадження платних медичних послуг ще більше поглиблює соціальну неоднорідність [38]. Деякі заходи були успішними в усіх регіонах світу, зокрема посилення ролі первинної ланки медичної допомоги та забезпечення безкоштовними препаратами пацієнтів з хронічними захворюваннями [38]. Доказові дані, які свідчать про те, що принципи оплачувати власне надання

медичної допомоги і не витратити кошти на додатковий сервіс у цілому поліпшують систему медичної допомоги, є суперечливими і все ще неоднозначними, проте така стратегія може бути обнадійливою. Для систем охорони здоров'я у КВРД характерне підвищення затрат на високотехнологічну інтенсивну медичну допомогу у зв'язку з постарінням населення, з огляду на це доцільними будуть дослідження з проблем вартості та ефективності для раціонального розподілу ресурсів у сфері охорони здоров'я [6, 17]. Перед КСНРД стоїть складніше завдання, оскільки їм необхідно протидіяти подвійному тягарю захворювань та їхній взаємодії, прикладом чого є зростання поширення ССЗ, асоційованих з ВІЛ-інфекцією [57, 60]. У цих країнах системи охорони здоров'я повинні бути готові до зростання поширення неінфекційних захворювань, проте все ще здатні протидіяти тягарю інфекційних захворювань і порушенням харчування. Для цих станів соціальні детермінанти навіть більш важливі, наприклад, умови помешкання для виникнення ревматичної лихоманки, ускладненої ураженням серця, а також хвороби Чагаса [42, 43]. В Африці спостерігаються регіональні відмінності країн щодо готовності

системи охорони здоров'я протидіяти чинникам серцево-судинного ризику: 61 % мають фінансування на боротьбу з неінфекційними захворюваннями, проте лише у 26 % є політичні ініціативи щодо надання медичної допомоги пацієнтам із цукровим діабетом [28].

Для досягнення рекомендованих цілей медичні працівники повинні бути мотивовані, і з боку пацієнтів повинна бути адекватна прихильність, що є проблемним питанням, оскільки навіть в умовах структурованих систем охорони здоров'я, наприклад у Великобританії, більшість пацієнтів з ІХС або з високим ризиком розвитку ССЗ не модифікують належним чином спосіб життя і не досягають бажаних терапевтичних цілей, як це позиціонується в національних рекомендаціях з профілактики [7, 30]. Такі стратегії, як телефонний моніторинг прихильності пацієнтів, можуть бути оптимальною альтернативою [50].

Іншим внеском технології Глобального здоров'я є поширення інформації, яка допомагає запровадити доказові дані в усьому світі. Однак якщо інформація і поширюється навіть у віддалені регіони, проблемним питанням все ще залишається нерівномірний розподіл робочої сили [11]. Так, у Тропічній Африці, наприклад, зосереджено 24 % глобального тягаря захворювань, проте лише 3 % – медичної робочої сили [55]. У бідніших та сільських регіонах земної кулі зайнята менша кількість медичних працівників на 1000 населення, головним чином, унаслідок нерозвиненої інфраструктури та недостатнього навчання [11]. Для протидії означеній тенденції можуть застосовуватися такі технології, як дистанційне навчання і моніторинг, що дає можливість колегіально приймати рішення. Вдалий приклад – впровадження телемедицини для інтерпретації ЕКГ як допоміжного інструменту первинної ланки медичної допомоги у віддалених місцевостях, що доцільно поширювати в різноманітних регіонах [1].

У глобальному контексті для протидії станам, які негативно впливають на здоров'я, необхідною є широка співпраця світових спільнот. Щодо охорони навколишнього середовища важливими є координовані дії для досягнення таких цілей, як зменшення забруднення повітря і, відповідно, запобігання кліматичним змінам [22, 47]. Ініціативи у сфері Глобального здоров'я повинні фокусуватися на довгострокових стратегіях, які підтримують політику миру, зменшують наслідки злиднів та відповідають

потребам глобальних і локальних спільнот [16]. Глобальна політика досягнути зниження смертності внаслідок неінфекційних захворювань, у контексті чого у США запропоновано за мету знизити на 25 % передчасну смертність від неінфекційних захворювань до 2025 р. (мета «25×25»), потребує зусиль локальних урядів та міжнародних інституцій [5].

Наукові дослідження та розвиток технологій все ще повинні приділяти більше уваги захворюванням і станам, якими знехтували. Захворювання, типові в основному для КСНРД, повинні бути у фокусі науково-дослідних інститутів в усьому світі, а також приводом для міжнародної співпраці. На сьогодні недостатньо якісних достовірних даних про демографічну, епідеміологічну ситуацію і захворюваність у таких країнах, що значно утруднює виявлення недоліків у системах охорони здоров'я, а також планування та імплементацію вирішення цих проблем. Ретельне спостереження та поширення інформації є ключовими аспектами поліпшення здоров'я на земній кулі [5].

Висновки

Поліпшення Глобального здоров'я потребує розробки та імплементації рішень, які базуються на інформації, отриманій з різних дисциплін, зокрема медицини, демографії, епідеміології, громадського здоров'я та економіки [19]. Упродовж двох останніх років журнал «Heart» активно публікує статті щодо Глобального здоров'я, сприяючи їх поширенню і поглибленню розуміння цієї проблематики. Однак все ще існують суттєві «прогалини», зокрема в контексті навчання здоровому способу життя та ефективності програм скринінгу, що потребує аналізу в науковій літературі.

Намагаючись отримати користь від уроків, засвоєних у всьому світі, й адаптуючи цей досвід у кожній конкретній місцевості, концепція Глобального здоров'я передбачає реалізацію головної мети – забезпечення його рівномірності. Це завдання може бути виконане шляхом тісної інтеграції промоції і профілактики в рамках широкомасштабних заходів, а також через доступність медичної допомоги на індивідуальному рівні. Уряди, фундації та громадські організації у країнах з різним ступенем економічного розвитку повинні прагнути розділяти відповідальність та фінансування у спільній перспективі для забезпечення здоров'я та благополуччя людей в усьому світі.

Переклад к. мед. н. К.О. Міхалєва

Література

1. Alkimi M.B., Figueira R.M., Marcolino M.S. et al. Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil // *Bull World Health Organ.*– 2012.– Vol. 90.– P. 373–378.
2. Baena C.P., Chowdhury R., Schio N.A. et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1359–1364.
3. Baker J., Mitchell R., Lawson K. et al. Ethnic differences in the cost-effectiveness of targeted and mass screening for high cardiovascular risk in the UK: cross-sectional study // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1766–1771.
4. Blauwet L.A., Libhaber E., Forster O. et al. Predictors of outcome in 176 South African patients with peripartum cardiomyopathy // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 308–313.
5. Bonita R., Magnusson R., Bovet P. et al. Country actions to meet UN commitments on non-communicable diseases: a step-wise approach // *Lancet.*– 2013.– Vol. 381.– P. 575–584.
6. Boriani G., Diemberger I., Biffi M. et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronisation therapy // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1828–1836.
7. British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice // *Heart.*– 2005.– Vol. 91 (Suppl. 5).– P. 1–52.
8. Brown T.M., Cueto M., Fee E. The World Health Organization and the transition from «international» to «global» public health // *Amer. J. Public Health.*– 2006.– Vol. 96.– P. 62–72.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Global Health. Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
10. Cooney M.T., Vartiainen E., Laatikainen T. et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 941–946.
11. Crisp N., Chen L. Global supply of health professionals // *New Engl. J. Med.*– 2014.– Vol. 370.– P. 2247–2248.
12. Davidkova H., Kysely J., Kriz B. et al. Trends in cardiovascular mortality and hospitalisations, and potential contribution of in-hospital case-fatality rates to changes in national mortality in the Czech Republic 1994–2009 // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 409–416.
13. de Brito-Ashurst I., Perry L., Sanders T.A. et al. The role of salt intake and salt sensitivity in the management of hypertension in South Asian people with chronic kidney disease: a randomised controlled trial // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1256–1260.
14. De Fatima Marinho de Souza M., Gawryszewski V.P., Ordunez P. et al. Cardiovascular disease mortality in the Americas: current trends and disparities // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1207–1212.
15. De Korte-de Boer D., Kotz D., Viechtbauer W. et al. Effect of smoke-free legislation on the incidence of sudden circulatory arrest in the Netherlands // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 995–999.
16. Frenk J., Gomez-Dantes O., Moon S. From sovereignty to solidarity: a renewed concept of global health for an era of complex interdependence // *Lancet.*– 2014.– Vol. 383.– P. 94–97.
17. Gada H., Whitlow P.L., Marwick T.H. Establishing the cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in stable angina: a decision-analytic model // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1790–1797.
18. Glantz S., Gonzalez M. Effective tobacco control is key to rapid progress in reduction of non-communicable diseases // *Lancet.*– 2012.– Vol. 379.– P. 1269–1271.
19. Global Health Education Consortium // Global vs international.– 2009.– <http://globalhealthedu.org/Pages/GlobalvsInt.aspx>
20. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. 28–292.
21. Grandi N.C., Brenner H., Hahmann H. et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 926–933.
22. Guo Y., Li S., Zhang Y. et al. Extremely cold and hot temperatures increase the risk of ischaemic heart disease mortality: epidemiological evidence from China // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 195–203.
23. Hopstock L.A., Fors A.S., Bonaa K.H. et al. The effect of daily weather conditions on myocardial infarction incidence in a sub-arctic population: the Tromso Study 1974–2004 // *J. Epidemiol. Community Health.*– 2012.– Vol. 66.– P. 815–820.
24. Hunter D.J., Reddy K.S. Noncommunicable diseases // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 369.– P. 1336–1343.
25. Institute of Medicine // The future of public health.– Washington, DC: National Academy Press, 1988.
26. Islami F., Pourshams A., Vedanthan R. et al. Smoking water-pipe, chewing nass and prevalence of heart disease: a cross-sectional analysis of baseline data from the Golestan Cohort Study, Iran // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 272–278.
27. Jennings S.M., Bennett K., Lonergan M. et al. Trends in hospitalisation for acute myocardial infarction in Ireland, 1997–2008 // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1285–1289.
28. Kengne A.P., Sobngwi E., Echouffo-Tcheugui J.B. et al. New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa-Part 2: prevention, screening and economic burden // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1072–1077.
29. Koplan J.P., Bond T.C., Merson M.H. et al. Towards a common definition of global Health // *Lancet.*– 2009.– Vol. 373.– P. 1993–1995.
30. Kotseva K., Jennings C.S., Turner E.L. et al. ASPIRE-2-PREVENT: a survey of lifestyle, risk factor management and cardioprotective medication in patients with coronary heart disease and people at high risk of developing cardiovascular disease in the UK // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 865–871.
31. Labarthe D.R., Dunbar S.B. Global cardiovascular health promotion and disease prevention: 2011 and beyond // *Circulation.*– 2012.– Vol. 125.– P. 2667–2676.
32. Levy D., de Almeida L.M., Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking attributable deaths in a middle income nation // *PLoS Med.*– 2012.– Vol. 9.– P. e1001336.
33. Li K., Kaaks R., Linseisen J. et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg) // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 920–925.
34. Macfarlane S.B., Jacobs M., Kaaya E.E. In the name of global health trends in academic institutions // *J. Public Health Policy.*– 2008.– Vol. 29.– P. 383–401.
35. Makubi A., Hage C., Lwakatata J. et al. Contemporary aetiology, clinical characteristics and prognosis of adults with heart failure observed in a tertiary hospital in Tanzania: the prospective Tanzania Heart Failure (TaHeF) study // *Heart.*– 2014.– Vol. 100.– P. 1235–1241.
36. Mathur R., Pollara E., Hull S. et al. Ethnicity and stroke risk in patients with atrial Fibrillation // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1087–1092.
37. Miller K.A., Siscovick D.S., Sheppard L. et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women // *N. Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 356.– P. 447–458.
38. Mills A. Health care systems in low- and middle-income countries // *N. Engl. J. Med.*– 2014.– Vol. 370.– P. 552–557.
39. Mocumbi A.O., Falase A.O. Recent advances in the epidemiology, diagnosis and treatment of endomyocardial fibrosis in Africa // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1481–1487.
40. Mundkur L.A., Shivanandan H., Hebbagudi S. et al. Human cytomegalovirus neutralising antibodies and increased risk of coronary artery disease in Indian population // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 982–987.
41. Nedkoff L., Briffa T.G., Knuiiman M. et al. Temporal trends in the incidence and recurrence of hospitalised atherothrombotic disease in an Australian population, 2000–2007: data linkage study // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1449–1456.
42. Ntsekhe M., Damasceno A. Recent advances in the epidemiology, outcome, and prevention of myocardial infarction and stroke in sub-Saharan Africa // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1230–1235.
43. Nunes M.C., Dones W., Morillo C.A. et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 767–776.
44. O'Flaherty M., Buchan I., Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 159–162.
45. Ogah O.S., Rayner B.L. Recent advances in hypertension in sub-Saharan Africa // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1390–1397.
46. Painschab M.S., Davila-Roman V.G., Gilman R.H. et al. Chronic exposure to biomass fuel is associated with increased carotid artery intima-media thickness and a higher prevalence of atherosclerotic plaque // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 984–991.
47. Pieters N., Plusquin M., Cox B. et al. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1127–1135.

48. Puett R.C., Hart J.E., Yanosky J.D. et al. Chronic fine and coarse particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the Nurses' Health Study // *Environ Health Perspect.* – 2009. – Vol. 117. – P. 1697–1701.
49. Quan H., Chen G., Walker R.L. et al. Incidence, cardiovascular complications and mortality of hypertension by sex and ethnicity // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 715–721.
50. Rinfret S., Rodes-Cabau J., Bagur R. et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 562–569.
51. Rix T.A., Joensen A.M., Riahi S. et al. Marine n-3 fatty acids in adipose tissue and development of atrial fibrillation: a Danish cohort study // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1519–1524.
52. Salomaa V., Havulinna A.S., Koukkunen H. et al. Aging of the population may not lead to an increase in the numbers of acute coronary events: a community surveillance study and modelled forecast of the future // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 954–959.
53. Sebastianski M., Makowsky M.J., Dorgan M. et al. Paradoxically lower prevalence of peripheral arterial disease in South Asians: a systematic review and meta-analysis // *Heart.* – 2014. – Vol. 100. – P. 100–105.
54. Sekikawa A., Miura K., Lee S. et al. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and incidence rate of coronary artery calcification in Japanese men in Japan and white men in the USA: population based prospective cohort study // *Heart.* – 2014. – Vol. 100. – P. 569–573.
55. Sliwa K., Mayosi B.M. Recent advances in the epidemiology, pathogenesis and prognosis of acute heart failure and cardiomyopathy in Africa // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1317–1322.
56. Sliwa K., Wilkinson D., Hansen C. et al. Spectrum of heart disease and risk factors in a black urban population in South Africa (the Heart of Soweto Study): a cohort study // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 915–922.
57. Syed F.F., Sani M.U. Recent advances in HIV-associated cardiovascular diseases in Africa // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1146–1153.
58. Syed F.F., Ntsekhe M., Gumede F. et al. Myopericarditis in tuberculous pericardial effusion: prevalence, predictors and outcome // *Heart.* – 2014. – Vol. 100. – P. 135–139.
59. Tillin T., Hughes A.D., Whincup P. et al. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri ethnic prospective cohort study (SABRE – Southall And Brent REvisited) // *Heart.* – 2014. – Vol. 100. – P. 60–67.
60. Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S. et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2746–2753.
61. Zaman M.J., Bhopal R.S. New answers to three questions on the epidemic of coronary mortality in south Asians: incidence or case fatality? Biology or environment? Will the next generation be affected? // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 154–158.
62. Zaman M.J., Philipson P., Chen R. et al. South Asians and coronary disease: is there discordance between effects on incidence and prognosis? // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 729–736.

Надійшла 28.01.2015 р.

Глобальное здоровье и сердечно-сосудистые заболевания

B. Nascimento^{1,2,3}, L. Brant¹, D. Moraes¹, A. Ribeiro^{1,3}

¹ *Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Белу-Оризонти, Бразилия*

² *Serviço de Hemodinâmica – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Белу-Оризонти, Бразилия*

³ *Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Белу-Оризонти, Бразилия*

Современное определение «Глобального здоровья» расширило это понятие, не ограничивая его такими составляющими, как заболевания, которыми пренебрегли, и низкий уровень доходов в странах со слабым экономическим развитием. На сегодня инициативы в этом направлении сосредоточены на улучшении здоровья, защите от глобальных угроз, уменьшении разногласий и поиске взаимодействия между различными системами, практическими подходами и стратегиями в сфере здравоохранения. В последнее время возрос интерес к исследованиям в области Глобального здоровья, при этом акценты сместились в сторону стран с низким и средним уровнем доходов, а также эпидемиологической значимости сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний, отнесив исследования в области инфекционных болезней и дефицита питания. Различные аспекты этих заболеваний, которым раньше не уделяли должного внимания, – эпидемиология, профилактика, диагностика и лечение – освещаются в публикациях по Глобальному здоровью, способствуя углублению понимания здоровья как общественного достояния, не имеют ограничений. Научное сопровождение расширяет возможности различных инициатив, в рамках которых правительства, организации и сообщества, разделяя ответственность и выделяя средства, должны стремиться к достижению равномерного доступа к медицинской помощи среди различных популяций – основной цели Глобального здоровья.

Ключевые слова: здоровье, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, смертность.

Global health and cardiovascular disease

B. Nascimento^{1,2,3}, L. Brant¹, D. Moraes¹, A. Ribeiro^{1,3}

¹ *Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*

² *Serviço de Hemodinâmica – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*

³ *Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*

The modern definition of Global Health has expanded its scope beyond neglected diseases and low-income and underdeveloped countries. The current initiatives focus on improvement of health, reduction of disparities and protection against global threats, seeking for interaction with health practices, policies and systems. There has been a growing interest on Global Health research, given the epidemiological transition currently underway in low and mid-income countries and the increasing epidemiological importance of cardiovascular and other non-communicable diseases, to the detriment of infectious diseases and nutritional deficiencies. Various aspects – formerly neglected – of these diseases, such as epidemiology, prevention, diagnosis and therapy, have been addressed in Global Health publications, leading to a better understanding of the importance of health as a public good, beyond borders. Scientific evidence supports broader initiatives in which governments, foundations and the civil society must share responsibilities and funding to achieve health equity, the main goal of Global Health.

Key words: health, cardiovascular disease, risk factors, mortality.

Засідання експертної ради проекту з попередження венозних тромбоемболічних ускладнень «Територія безпеки»

Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ) – актуальна проблема сучасної медицини. На жаль, в Україні не ведеться статистичний аналіз поширеності ВТЕУ. За даними міжнародних реєстрів, поширеність ВТЕУ становить 1,4–1,9 події на 1000 населення на рік. Тому для України реальний показник може сягати понад 65 тис. випадків на рік, і це при тій ситуації, що чинні національні міждисциплінарні клінічні рекомендації з діагностики, лікування і профілактики венозного тромбоемболізму виконують тільки пізнавальну функцію для лікарів і не передбачають юридичної необхідності їхнього виконання.

З метою пошуку рішень цих проблем у м. Києві 19 червня 2015 р. під егідою Асоціації ангіологів та судинних хірургів України, Асоціації кардіологів, серцевих та судинних хірургів м. Києва та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології проведено засідання експертної ради проекту з попередження венозних тромбоемболічних ускладнень.

На засіданні обговорено сучасний стан проблеми профілактики венозних тромбозів в Україні, представлено результати за 2014 р. проекту «Територія безпеки», основна мета якого – практична реалізація в Україні стратегії запобігання ВТЕУ. У засіданні взяли участь 15 провідних експертів хірургічного та терапевтичного профілю.

Учасники засідання обговорили стан тромбoproфілактики ВТЕУ в Україні, результати проекту «Територія безпеки» за 2014 р. та внесення змін до Національних рекомендацій з профілактики і лікування ВТЕУ. Основними положеннями обговорення були:

- поліпшення стратифікації ризику ВТЕУ в проекті «Територія безпеки» після заміни шкал з їхнього оцінювання;
- окремі питання тромбoproфілактики в загальній хірургії, судинній хірургії, онкології, акушерстві, у хворих ортопедичного, гінекологічного профілю і у госпіталізованих пацієнтів, що не потребують хірургічного втручання;
- дієві підходи до освітньої роботи з лікарями щодо проведення тромбoproфілактики (особливо у хворих терапевтичного профілю);

- подальші шляхи розвитку проекту «Територія безпеки»;

- зміни до Національних рекомендацій з профілактики і лікування ВТЕУ відповідно до останніх міжнародних настанов (рекомендації АССР 9-го перегляду (2012), Європейських рекомендацій А.Н. Nicolaides та співавторів (2013), рекомендацій з профілактики і лікування ВТЕУ в пацієнтів онкологічного профілю ASCO (2013), Європейських рекомендацій з діагностики та лікування тромбоемболії легеневих артерій (2014), рекомендацій Канадського товариства акушерів і гінекологів з венозного тромбоемболізму у вагітних (2014) та ін.).

У виступі **доктора медичних наук Л.М. Чернухи** (Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова) представлено сучасний стан проблеми тромбoproфілактики в хірургії та висвітлено результати профілактики тромбозів у хворих хірургічного профілю за результатами проекту «Територія безпеки». Відзначено, що заміна у проекті шкали Самама на шкалу Капріні дозволила виділити пацієнтів з високим ризиком, частка яких становить 68 %. При цьому кількість пацієнтів з низьким ризиком зменшилася на 55 %. Особливо істотні зміни спостерігали в онкології (де всі дорослі пацієнти мають високий ризик). Окрім правильної стратифікації ризику ВТЕУ, в доповіді висвітлено особливості дозування препаратів для медикаментозної тромбoproфілактики в пацієнтів з ожирінням.

У доповіді **професора В.І. Медведя** (Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України) представлено останні рекомендації щодо стратифікації ризиків ВТЕУ до та після пологів залежно від тактики ведення пологів. Найбільш безпечними для плода (категорія В за класифікацією FDA) є низькомолекулярний (НМГ) та нефракціонований гепарини, що можуть застосовуватися на будь-яких термінах вагітності. Фондапаринукс може призначатися тільки при непереносності гепарину (категорія С), варфарин може використовуватися тільки на 13–37-му тижні вагітності (категорії D), а ривароксабан і дабігатран – протипоказані. Найбільш вивчені й рекомендовані в акушерській практиці препарати НМГ, передбачені всіма чинни-

ми протоколами і настановами, – еноксапарин і дальтепарин.

За результатами міжнародних реєстрів, близько 40 % хворих, які госпіталізовані за невідкладними показаннями та не потребують оперативного втручання, мають отримувати тромбопрофілактику.

Про результати проведення тромбопрофілактики в проекті «Територія безпеки» доповів **професор О.М. Пархоменко** (ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України»). В рамках проекту «Територія безпеки» в 2013 р. стратифікацію ризику ВТЕУ проводили за складним алгоритмом, що призвело до того, що у 44 % анкет ризик було визначено некоректно. У проекті «Територія безпеки» в 2014 р. спрощено систему стратифікації ризику ВТЕУ для цієї категорії хворих за допомогою використання шкали Падуа, що дозволило на 6 % поліпшити стратифікацію ризику. Шкала Падуа передбачає бальну оцінку таких чинників ризику, як наявність активного раку, анамнез попередніх ВТЕУ, обмежену рухливість, відому тромбофілію, травму та/або операцію (до 1 міс), вік 70 років і більше, серцеву та/або дихальну недостатність, інфаркт міокарда та/або інсульт, гостре інфекційне або ревматичне захворювання, ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м²), продовження використання гормонів. Згідно з цією шкалою високий ризик розвитку ВТЕУ мають хворі, яким присвоєно 4 бали і більше. Вкрай важливий момент – правильне розуміння лікарями визначення обмеженої рухливості, під якою мається на увазі дотримання протягом ≥ 3 днів ліжкового режиму через наявні у хворого обмеження або за приписом лікаря (АПСР, 2012). Однак на сьогодні можна зробити висновок, що більшість лікарів-практиків не вміють визначати ризик ВТЕУ в пацієнтів терапевтичного профілю. Необхідно стимулювати використання відповідних шкал (наприклад, Падуа) в широкій клінічній практиці, що дозволить підвищити ефективність тромбопрофілактики.

Чинники, які перешкоджають практичній реалізації профілактики й лікування ВТЕУ в галузі інтенсивної терапії, висвітлив **професор Ф.С. Глумчер** (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця). Крім визначення ризику ВТЕУ, обов'язково потрібно паралельно оцінювати й ризик кровотечі. У реальній терапевтичній практиці пацієнти з високим ризиком ВТЕУ вкрай рідко отримують тромбопрофілактику, що свідчить про необхідність масштабної освітньої роботи з лікарями терапевтичного профілю. Дуже проблемна категорія – пацієнти з тромбофіліями, у яких часто розвиваються рецидивні тромбози і які все

одно не отримують належної профілактики та лікування.

Доктор медичних наук Л.А. Сивак (Національний інститут раку) у своїй доповіді підняла питання необхідності проведення тромбопрофілактики в пацієнтів, які отримують хіміотерапію. Лікарям слід пам'ятати про те, що профілактику ВТЕУ в післяопераційний період слід продовжувати до 28 днів і не припиняти її в разі призначення хіміотерапії; пацієнтам з чинниками ризику, госпіталізованим для консервативного лікування, профілактику ВТЕУ слід проводити протягом 6–14 днів під час лікування; пацієнтам з високим ризиком ВТЕУ (оцінюють за шкалою Khorana) необхідно проводити профілактику протягом амбулаторного курсу хіміотерапії. Препарати вибору в цьому випадку – НМГ.

На правових аспектах реєстрації та клінічного застосування копій препаратів біологічного походження зупинилася **професор Н.В. Бездітко** (Національний фармацевтичний університет). Вона зазначила, що згідно із сучасним визначенням, наведеним в останньому Наказі МОЗ України про реєстрацію лікарських засобів (№ 3 від 04.01.2013 р.), що регулює процес реєстрації лікарських засобів, біосиміляр – це біологічний лікарський препарат, подібний за ефективністю, безпечністю та якістю до зареєстрованого референтного біологічного препарату, період патентного захисту якого закінчився. На відміну від хіміосинтетичних препаратів, через складність структури і технологій виробництва оригінальних біологічних препаратів, неможливо зробити їх абсолютно точну копію. Тому подібність якості, терапевтичної ефективності й безпечності такого лікарського препарату та референтного біологічного препарату має бути доведено у відповідних порівняльних доклінічних та клінічних дослідженнях. Лікарі-практики повинні чітко розуміти, що біосиміляри не є генериками і повинні продемонструвати подібність до референтного біологічного препарату. На жаль, низка копій препаратів біологічного походження, представлених сьогодні на фармацевтичному ринку України (зокрема копії еноксапарину), вже були раніше зареєстровані за процедурою реєстрації генериків, тобто, де-факто не можна стверджувати, що вони характеризуються доведеною відповідно до сучасних нормативних вимог ефективністю і безпечністю, аналогічною до такої в оригінальних біологічних препаратів.

Питання безпечності введення парентеральних антикоагулянтів з точки зору ризику контамінації персоналу порушив у своєму виступі **про-**

фесор Б.О. Матвійчук (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького). Правильне поводження зі шприцом і голкою не може унеможливити передачу інфекції від хворого до персоналу через укол голкою, яка є домінуючою причиною пошкоджень у медичній практиці. Тому перехід з випуску препаратів у звичайних шприц-дозах на шприци із захисною системою голки є виправданим рішенням. Вже восени 2015 р. на ринок України буде введено препарат клексан у нових шприц-дозах із захисною системою голки, що підвищує рівень безпеки медичного персоналу і не впливає на зручність поводження з препаратом.

Таким чином, обговорення результатів проекту «Територія безпеки» за 2014 р. дозволило виокремити найважливіші напрями подальшої роботи над створенням оновлених національних міждисциплінарних рекомендацій з первинної профілактики ВТЕУ.

РЕЗОЛЮЦІЯ

засідання експертної Ради проекту з попередження венозних тромбоемболічних ускладнень «Територія безпеки»

За підсумками обговорення на засіданні учасники прийняли рішення заявити про таке:

В Україні необхідно продовжити освітню роботу серед лікарів щодо оцінки чинників ризику ВТЕУ з метою поліпшення якості їхньої стратифікації з подальшим призначенням адекватної антикоагуляційної тромбoproфілактики за рахунок введення тематичних доповідей до програм фахових конференцій, проведення семінарів та майстер-класів.

Особливу увагу слід приділити проблемі профілактики ВТЕУ у хворих терапевтичного профілю за рахунок адаптації шкал зі стратифікації ризику до певних нозологічних напрямків: кардіологія, пульмонологія, неврологія, онкологія. Зосередити увагу лікарів на обмеженій руховій активності пацієнта як провідного чинника ризику ВТЕУ у хворих терапевтичного профілю.

До діяльності міждисциплінарної робочої групи залучати МОЗ України для спільної роботи з оновлення наказу з профілактики й лікування ВТЕУ на підставі створення настанов, стандартів і протоколу ведення хворих з ризиком тромбоемболічних ускладнень.

Додати до оновлених рекомендацій з профілактики та лікування ВТЕУ:

- інформацію щодо особливостей проведення тромбoproфілактики в осіб з ожирінням та тяжкою нирковою недостатністю;
 - роз'яснення особливостей фармакопрофілактики ВТЕУ у невідкладній хірургії та онкохірургії;
 - схеми застосування бриджинг-терапії в пацієнтів, які приймають терапію оральними антикоагулянтами та потребують проведення хірургічних втручань;
 - розширену інформацію щодо застосування антикоагулянтів в акушерській практиці (у жінок з антифосфоліпідним синдромом, при синдромі гіперстимуляції яєчників);
 - підходи до профілактики ВТЕУ в онкологічних хворих, що отримують хіміотерапію;
 - інформацію щодо відмінностей між генериками і біосимілярами та навести рекомендовані вимоги до клінічного застосування копій препаратів біологічного походження;
 - оновити рекомендації з діагностики та лікування тромбоемболії легеневих артерій (ТЕЛА).
- Ввести в оновлені рекомендації з профілактики та лікування ВТЕУ сучасні шкали:
- шкалу Капріні для стратифікації ризику ВТЕУ у хворих хірургічного профілю;
 - шкалу Падуа для стратифікації ризику ВТЕУ у хворих терапевтичного профілю;
 - шкалу Хорана з визначення необхідності проведення профілактики ВТЕУ в амбулаторних пацієнтів, що отримують хіміотерапію;
 - шкали з оцінки ризику ВТЕУ під час пологів та в післяпологовий період;
 - спрощені версії шкал імовірності виникнення ТЕЛА (P.S. Wells) та Женевської шкали клінічної вірогідності ТЕЛА;
 - шкали з визначення ризику кровотеч.

З метою підвищення рівня безпеки роботи медичного персоналу рекомендувати до застосування антикоагулянти в шприц-дозах, що мають додатковий механізм захисту голки після використання.

До проекту «Територія безпеки» необхідне залучення більшої кількості лікувальних установ різних профілів.

Обговорювати в подальшому стан проблеми тромбoproфілактики ВТЕУ в Україні та оновлені результати проекту «Територія безпеки» у червні 2016 р.

Ірина Михайлівна Горбась

(1955–2015)



22 серпня 2015 р. на 61-му році пішла з життя Ірина Михайлівна Горбась – талановитий науковець, доктор медичних наук, професор, людина виняткової інтелігентності та порядності.

Ірина Михайлівна народилася 23 квітня 1955 р. у м. Києві, закінчила з відзнакою в 1978 р. Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця. З 1978 до 2005 р. працювала в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України молодшим, старшим, провідним науковим співробітником. З 2005 р. була завідувачем відділу популяційних досліджень.

У 1984 р. захистила кандидатську дисертацію на тему «Вивчення динаміки факторів ризику ішемічної хвороби серця в процесі регулярної дозованої ходьби», а в 1996 р. – докторську дисертацію на тему «Епідеміологія ішемічної хвороби серця серед сільського населення України і організаційно-методологічні аспекти її профілактики» за спеціальністю «Кардіологія». У 2010 р. їй було присвоєно вчене звання професора.

І.М. Горбась – ініціатор упровадження кардіологічних епідеміологічних досліджень в Україні. За її участю було організовано і вперше в Україні проведено епідеміологічне вивчення поширеності ішемічної хвороби серця з використанням стандартизованих методів. Встановлено зв'язок ішемічної хвороби серця з факторами зовнішнього і внутрішнього середовища.

Її наукові розробки стали обґрунтуванням для практичних рекомендацій з удосконалення виявлення і попередження ранніх форм серцево-судинних захворювань серед населення України.

З 1994 р. брала активну участь у міжнародному проекті ВООЗ «Національна програма інтегрованої профілактики неінфекційних захворювань» (CINDI) в Україні.

І.М. Горбась була співрозробником Програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні (1999). Як член Координаційної ради з виконання цієї програми активно працювала над її реалізацією, про що свідчить організаційно-методична та лекційна робота, публікації в наукових та популярних виданнях, участь у підготовці рекомендацій з виконання програми.

Результати науково-дослідної роботи І.М. Горбась постійно впроваджуються в практику охорони здоров'я. Вона автор 359 наукових праць, вела інтенсивну роботу з підготовки наукових кадрів, підготувала 7 кандидатів наук та одного доктора наук.

Брала активну участь в організації та проведенні науково-практичних конференцій в Україні, неодноразово виступала з науковими доповідями на міжнародних конгресах, присвячених проблемам кардіології. Брала участь у міжнародних багатодисциплінарних наукових дослідженнях.

І.М. Горбась була активним членом робочої групи з артеріальної гіпертензії Асоціації кардіологів України, членом Європейського товариства кардіологів та спеціалізованої наукової ради. Заслужила визнання й повагу колег і пацієнтів завдяки високій працездатності, відданості професії, неухильному дотриманню моральних цінностей.

За вагомих особистий внесок у розвиток наукових досліджень з епідеміології серцево-судинних захворювань в Україні, розробку і впровадження в медичну практику ефективних методів діагностики і профілактики кардіоваскулярної патології, підготовку наукових кадрів та високий професіоналізм до 60-річчя від дня народження нагороджена Грамотою Верховної Ради України.

Наукова та медична спільнота, колеги та учні глибоко сумують за Іриною Михайлівною. Вдячна пам'ять про неї залишиться назавжди.

Асоціація кардіологів України та редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал» висловлюють щире співчуття рідним і близьким покійної.

Шановні автори!

З метою підвищення оперативності розгляду та публікації статей, а також для забезпечення входження «Українського кардіологічного журналу»

до міжнародних наукометричних систем,

**всі статті обов'язково потрібно надсилати
на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua**

Крім того, статті у роздрукованому вигляді з підписами всіх авторів, офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, та візою наукового керівника потрібно надсилати на адресу редакції:
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

При оформленні публікацій потрібно спиратися на вимоги до статей. Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Списки літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами – опубліковано на сайті www.journal.ukrcardio.org

Український кардіологічний журнал

Науково-практичний журнал

Редактор *Ірина Чубко*
Коректор *Людмила Сідько*
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.).

Підписано до друку 25.08.2015 р.
Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica.
Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 23.

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001 р.
03039, м. Київ, просп. Червонозоряний, 119, оф. 213
Тел.: (44) 221-13-82
www.4w.com.ua, e-mail: 4w@4w.com.ua