

ISSN 1608-635X (Print)
ISSN 2664-4479 (Online)



Національна академія медичних наук України

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

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

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Видається із січня 1994 року

Виходить 6 разів на рік

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, категорія «Б»
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та ПІНЦ, системі CrossRef

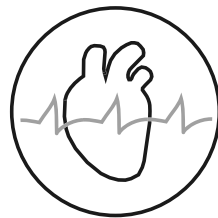
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том
26

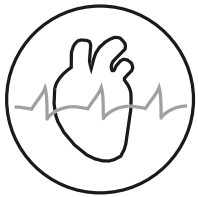
Номер
5

2019



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2019



Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Головний редактор: О. М. Пархоменко

Заступник головного редактора: Л. Г. Воронков

Відповідальний секретар: Л. А. Міщенко

Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ)

І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ)

В. А. Візир (Запоріжжя)

М. М. Долженко (Київ)

В. Є. Досенко (Київ)

І. М. Ємець (Київ)

О. Й. Жарінов (Київ)

В. М. Жебель (Вінниця)

Ю. А. Іванів (Львів)

Ю. І. Карпенко (Одеса)

В. М. Коваленко (Київ)

О. А. Коваль (Дніпро)

С. М. Кожухов (Київ)

О. В. Коркушко (Київ)

М. І. Лутай (Київ)

Б. М. Маньковський (Київ)

О. І. Мітченко (Київ)

О. Г. Несукай (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. В. Рішко (Ужгород)

А. В. Руденко (Київ)

К. В. Руденко (Київ)

Ю. С. Рудик (Харків)

О. С. Сичов (Київ)

Ю. М. Сіренко (Київ)

Ю. М. Соколов (Київ)

Т. В. Талаєва (Київ)

В. К. Ташук (Чернівці)

Б. М. Тодуров (Київ)

С. М. Фуркало (Київ)

В. Й. Целуйко (Харків)

В. О. Шумаков (Київ)

А. В. Ягенський (Луцьк)

Міжнародна наглядова рада:

M. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

Реєстраційне свідоцтво

Серія KB № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Засновник:

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

Адреса редакції:

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

вул. Народного Ополчення, 5

м. Київ, Україна, 03151

За зміст статей та викладені в них факти несуть відповідальність автори.

Передрук опублікованих статей – тільки з дозволу редакції та з посиланням на джерело.

За зміст інформаційних матеріалів редакція відповідальності не несе.

Видавець:

ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6172 від 07.05.2018 р.

Адреса видавця:

просп. В. Лобановського, 119, оф. 213

03039, м. Київ

Тел.: (44) 221-13-82

E-mail: 4w@4w.com.ua

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підписано до друку 12.11.2019 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 22

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Можливості монотерапії щодо контролю артеріального тиску: результати українського дослідження МАГНАТ

Л.А. Міщенко від імені групи дослідників

11 Efficiency of monotherapy for blood pressure control: results of Ukrainian MAHNAT study
L.A. Mishchenko, on behalf of the group of investigators

Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни офісного, центрального артеріального тиску та циркадність артеріального тиску залежно від ранкового або вечірнього прийому

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас, С.М. Кушнір, Г.Ф. Примак

23 Impact of angiotensin II receptor blockers on changes in office, central blood pressure and circadian blood pressure in relation to morning or evening reception
O.L. Rekovets, Y.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, G.F. Primak

Серцева недостатність / Heart failure

Предиктори довгострокового клінічного прогнозу в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Л.Г. Воронков, К.В. Войцеховська, С.В. Федьків, Т.І. Гавриленко, В.І. Коваль

33 Long-term clinical prognosis predictors in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction
L.G. Voronkov, K.V. Voitsekhovska, S.V. Fedkiv, T.I. Gavrilenko, V.I. Koval

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Особливості структурного і функціонального ремоделювання лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім гіпотиреозом

В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, Д.А. Корчагіна

43 Features of structural and functional remodeling of the left ventricle in patients suffering from arterial hypertension with concomitant hypothyroidism
V.Y. Tseluyko, L.M. Yakovleva, D.A. Korchagina

Клінічна фармакологія / Clinical pharmacology

Ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину в терапії пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

**В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко,
О.В. Волошина, Л.П. Терешкевич,
І.Е. Малиновська**

53 Treatment with L-carnitine and L-arginine complex therapy patients with acute myocardial infarction

**V.O. Shumakov, N.M. Tereshchenko,
O.V. Voloshina, L.P. Tereshkevych,
I.E. Malinovska**

Інформація / Information

Конгрес Європейського товариства кардіологів – 2019

Підготував С.М. Кожухов

Резолюція XX Національного конгресу кардіологів України
(Київ, 25–27 вересня 2019 року)

До відома авторів

64 European Society of Cardiology Congress – 2019

Prepared by S.M. Kozhukhov

66 Final Document of the XX National Congress of Cardiology of Ukraine
(Kyiv, 25–27 September 2019)

69 Information for authors

Мета журналу

Метою журналу є публікація науково-практичних матеріалів найвищої якості у галузі теоретичної, експериментальної та клінічної кардіології, висвітлення сучасних світових і вітчизняних досягнень та рекомендацій із лікування серцево-судинних захворювань.

Редакційна політика

1. Автор надсилає статтю на адресу редакції. Вимоги щодо оформлення матеріалів публікуються в кожному числі журналу.

2. Рішення редакції про прийняття статей до друку базується на висновку незалежного рецензента та аналізі відповідності роботи правилам публікації. При цьому редакція керується принципами неупередженості, конфіденційності та академічної доброчесності. Положення про видавничу етику міститься на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).

3. Редакція пересилає статтю без ідентифікації автора до незалежного рецензента. Рецензування є подвійним сліпим.

4. Після отримання зауважень та пропозицій рецензента стаття розглядається редактором журналу. За необхідності редакція надсилає авторові узагальнений висновок протягом 4 тижнів.

5. Автори вносять виправлення у статтю відповідно до зауважень рецензента та коментарів редактора і надсилають її повторно у стислий термін.

6. Після повторного розгляду рецензентом у разі позитивного висновку стаття вводиться до змісту журналу. У разі виникнення дискусії між автором і рецензентом редакція – для прийняття об'єктивного висновку – призначає ще одного рецензента. Усі спірні питання розглядаються на засіданні редколегії.

7. Редакція надсилає підготовлену до публікації в журналі зверстану статтю авторові з метою остаточної перевірки тексту та ілюстративного матеріалу.

8. Усі статті, опубліковані в часописі, розміщуються на веб-сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).

9. Журнал дотримується політики відкритого доступу до опублікованих матеріалів, визнаючи пріоритетними вільне поширення наукової інформації та обмін знаннями задля глобального суспільного прогресу. Користувачі мають можливість вільно читати, завантажувати, копіювати та поширювати тексти з навчальною та науковою метою з обов'язковим зазначенням авторства та вихідних даних у журналі.

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ім. акад. М.Д. СТРАЖЕСКА» НАМН**



Директор – Коваленко В.М.,
академік НАМН України, д.м.н.,
професор, віце-президент НАМН

Діяльність провідного наукового центру зосереджена на вирішенні актуальних проблем кардіології, наданні хворим невідкладної та високотехнологічної допомоги, зменшенні серцево-судинної захворюваності та смертності.

У Центрі працюють: 1 академік НАМН України, 2 члени-кореспонденти НАМН України, 15 професорів, 30 докторів мед. наук, 87 кандидатів мед. наук та 84 лікарі.

Центр є ініціатором імплементації інноваційних технологій діагностики та лікування.

Щорічно в центрі лікується понад 8 тисяч хворих та консультується близько 40 тисяч хворих.



м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
www.strazhesko.org.ua facebook.com/strazhesko
тел. (044) 459-70-17, (067) 549-70-17

Можливості монотерапії щодо контролю артеріального тиску: результати українського дослідження МАГНАТ

Л.А. Міщенко від імені групи дослідників¹

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

Мета дослідження – визначити профіль пацієнтів, які отримують монотерапію, оцінити її ефективність для контролю артеріального тиску (АТ) та поширеність маскованої неконтрольованої артеріальної гіпертензії (МНАГ) у міській популяції в Україні, а також оцінити динаміку АТ після корекції антигіпертензивного лікування.

Матеріали і методи. У багатоцентрове дослідження МАГНАТ було залучено 1837 пацієнтів з діагнозом артеріальної гіпертензії, які отримували антигіпертензивне лікування у вигляді монотерапії, з 12 обласних центрів України та м. Києва. На візиті залучення оцінювали демографічні показники, анамнез факторів серцево-судинного ризику і об’єктивний статус пацієнта. Домашнє вимірювання АТ (ДВАТ) і добове моніторування АТ (ДМАТ) були проведені на тлі монотерапії і перед останнім візитом на тлі модифікованого лікування. Після оцінювання вихідних показників офісного й амбулаторного АТ на візиті 2 лікар визначав тактику антигіпертензивної терапії та обирав препарат для подальшого лікування. У більшості випадків пацієнти були переведені на подвійну терапію оригінальною фіксованою комбінацією (ФК) периндоприл/амлодипін. Її ефективність і переносність оцінювали на 14-ту та 28-му добу лікування.

Результати та обговорення. Ефективність монотерапії в досягненні цільового АТ становила 20,5 % за даними офісного вимірювання (АТ < 140/90 мм рт. ст.); 10,9 % – за даними ДВАТ (середній АТ < 135/85 мм рт. ст.) і 8,3 % – за даними ДМАТ (середньодобовий АТ < 135/85 мм рт. ст.). У групі пацієнтів, у яких монотерапія дозволяла досягти цільового офісного АТ, ефективний контроль амбулаторного АТ був зафіксований у 36,8 %, частка пацієнтів з МНАГ становила відповідно 63,2 %. Предикторами МНАГ були високий нормальний офісний АТ (відношення шансів (ВШ) 1,54; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,02–2,44; $p=0,02$), вік понад 55 років (ВШ 0,39; 95 % ДІ 0,26–0,58; $p<0,001$) і супутній цукровий діабет (ВШ 2,44; 95 % ДІ 1,06–5,64; $p=0,03$). Переведення на ФК периндоприл/амлодипін привело до зниження офісного систолічного АТ (САТ) на 15,6 %, діастолічного АТ (ДАТ) – на 12 % ($p<0,001$ для обох показників) через 4 тижні, що супроводжувалося досягненням цільового офісного АТ у 92,8 % пацієнтів. Середній домашній САТ/ДАТ знизився на 15,1/11,3 %, середньодобовий – на 14,6/12,6 % ($p<0,001$ для обох показників). Застосування ФК периндоприл/амлодипін сприяло зменшенню частки пацієнтів з МНАГ з 63,2 до 27,5 %.

Висновки. Ефективність монотерапії в досягненні цільового офісного АТ серед міського населення України становить 20,5 %, при цьому ще менша частка хворих досягає цільового АТ при позаофісному вимірюванні – 10,6 і 8,3 % за даними ДВАТ і ДМАТ відповідно. Переведення пацієнтів з монотерапії на ФК периндоприл/амлодипін дало змогу значно поліпшити контроль офісного АТ і зменшити частку пацієнтів з МНАГ до 27,5 %.

Ключові слова: маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія, монотерапія, подвійна фіксована комбінація, домашнє моніторування артеріального тиску, добове моніторування артеріального тиску.

¹ Перелік лікарів – учасників дослідження наведено в кінці статті.

Проблема ефективного контролю артеріального тиску (АТ) надзвичайно актуальна для нашої країни. Результати останніх наявних епідеміологічних досліджень свідчать про вкрай малу частку хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), які досягають цільового рівня АТ < 140/90 мм рт. ст. та утримують його, – 16,4 % [7]. Наразі доведено додаткову користь зниження АТ < 130/80 мм рт. ст., і саме це значення є цільовим в американських рекомендаціях з АГ 2017 р., а також визначене як бажана мета лікування пацієнтів з АГ віком до 65 років у європейських рекомендаціях 2018 р. З огляду на оновлений цільовий рівень АТ, а також невисоку ефективність монотерапії в контролі АТ, європейські рекомендації передбачають укр. обмежене її використання вже зі старту антигіпертензивної терапії [13]. Монотерапія залишається в пріоритеті у пацієнтів старечого віку, особливо астеничної статури, а також у молодих з укр. м'якою АГ, коли АТ не перевищує 150/90 мм рт. ст. Однак для більшості пацієнтів рекомендована комбінована ініціальна терапія. Проте в реальній клінічній практиці лишається досить значна кількість пацієнтів, які отримують монотерапію, що й стало підґрунтям для проведення цього дослідження. Крім того, розширення використання амбулаторних методів вимірювання АТ привело до відкриття феномена маскованої АГ [11]. Такий фенотип АГ спостерігається у випадку, коли офісний АТ перебуває в межах нормальних значень, а показники домашнього або амбулаторного добового моніторингу АТ (ДМАТ) перевищують норму. Маскована АГ поділяється на два типи – істинна та неконтрольована. Про масковану неконтрольовану АГ (МНАГ) йдеться тоді, коли цей феномен реєструється на тлі антигіпертензивної терапії. За даними реєстру ДМАТ Іспанського товариства кардіологів, МНАГ зафіксовано у 31 % пацієнтів з АГ [4]. Особлива увага до цього феномена останнім часом зумовлена результатами проспективних епідеміологічних досліджень, в яких продемонстрований негативний вплив МНАГ на розвиток серцево-судинних ускладнень, який перевищує загрозливі прогностичні наслідки контрольованої АГ [5, 9].

Мета дослідження – визначити профіль пацієнтів, які отримують монотерапію, оцінити її ефективність у контролі артеріального тиску та поширеність маскованої неконтрольованої артеріальної гіпертензії в міській популяції в Україні, а також оцінити динаміку артеріального тиску після корекції антигіпертензивного лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Багатоцентрове дослідження МАГНАТ проводилося з лютого до серпня 2018 р. До участі в дослідженні

було залучено 203 лікарів (лікарі загальної практики та лікарі-кардіологи), які працюють в амбулаторно-поліклінічних закладах України (Київ, Дніпро, Харків, Львів, Одеса, Запоріжжя, Полтава, Вінниця, Житомир, Івано-Франківськ, Хмельницький, Чернігів, Черкаси). Загалом у дослідження залучили 2002 пацієнтів, дані 1837 із них були використані для аналізу результатів (дані 165 пацієнтів були вилучені з аналізу через їх невідповідність вимогам протоколу).

Критерії залучення в дослідження: чоловіки і жінки віком 18–80 років; пацієнти з АГ, які застосовують монотерапію; пацієнти, що зацікавлені та мають можливість проводити домашнє вимірювання АТ (ДВАТ); підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вторинна АГ; пацієнти зі встановленим діагнозом АГ менше як 3 місяці; систолічний артеріальний тиск (САТ) > 179 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) > 109 мм рт. ст. на візиті залучення; САТ < 110 мм рт. ст.; інсульт/транзиторна ішемічна атака за 2 міс, інфаркт міокарда – за 6 міс до залучення; ревазуляризація міокарда протягом 3 міс до залучення; нестабільна стенокардія; застійна серцева недостатність; тяжкі порушення ритму, які потребують спеціальної терапії; злоякісні захворювання протягом 5 років до залучення; вагітність, або жінки, що планують завагітніти, грудне вигодовування; алкогольна або наркотична залежність; відсутність автоматичного пристрою для вимірювання АТ.

Дизайн дослідження передбачав візит залучення, на якому після підписання інформованої згоди оцінювали демографічні показники, фактори серцево-судинного ризику (статус куріння, рівень холестерину, цукровий діабет) на основі анамнестичних даних, а також характеру антигіпертензивної терапії, яку отримує пацієнт. Фізикальне обстеження передбачало визначення антропометричних показників (зріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла за формулою Кетле) та вимірювання АТ за стандартною методикою відповідно до Рекомендацій Українського товариства кардіологів 2013 р. Після проведеного обстеження та оцінки критеріїв залучення/вилучення лікар приймав рішення про залучення пацієнта в дослідження та інструктував пацієнта щодо проведення ДВАТ на тлі монотерапії, яку пацієнт застосовував попередньо, а в подальшому – на тлі зміненого (в разі модифікації терапії) або попереднього лікування. ДВАТ проводили перед візитами 2 та 4, протягом 7 днів за методикою, рекомендованою Європейським товариством з артеріальної гіпертензії [10]. Його результати (за даними щоденників) були придатними для аналізу у 1787 пацієнтів із загальної когорти та у 354 пацієнтів з 377, які досягали цільового офісного АТ на тлі монотерапії.

У піддослідження із застосуванням амбулаторного ДМАТ, яке виконувалося на візиті 1А (наступного дня після візиту залучення) та 4А (перед візитом завершення дослідження), було залучено 144 пацієнтів.

На візиті 2 після оцінки офісного АТ та ДВАТ лікар відповідно до стандартів клінічної практики на власний розсуд обирав подальшу тактику антигіпертензивної терапії. Для 91,8 % пацієнтів лікарі обрали перехід з монотерапії на подвійну комбіновану антигіпертензивну терапію фіксованою комбінацією (ФК) периндоприл/амлодипін (Бі-Престаріум, Серв'є, Франція), решта пацієнтів (8,2 %) продовжували попереднє лікування або їм була призначена інша комбінація. Контроль ефективності та переносності лікування проводили через (14 ± 3) дні (візит 3) та (28 ± 3) дні (візит 4) від візиту 2. Загалом дослідження тривало 2 місяці.

Критерієм діагностики МНАГ були:

- за даними ДВАТ: офісний АТ < 140/90 мм рт. ст. + середній домашній АТ > 135/85 мм рт. ст.
- за даними ДМАТ: офісний АТ < 140/90 мм рт. ст. + середньодобовий АТ > 130/80 мм рт. ст.

Аналіз даних проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.0.

Для аналізу характеристик вихідних показників та динаміки АТ за візитами застосовували методи описової статистики (для кількісних змінних обчислювали n , середнє арифметичне, медіану, стандартне відхилення, мінімум та максимум, а для категоріальних – частоту і частку у відсотках), графічні методи, методи інтервального оцінювання (будували довірчі інтервали (ДІ) для середніх арифметичних або медіан залежно від узгодженості даних із нормальним законом розподілу). Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним законом розподілу застосовували критерій Шапіро – Вілка або Колмогорова – Смірнова (у разі неможливості застосування критерію Шапіро – Вілка через великий розмір вибірки) при рівні значущості 0,01. Для оцінювання зв'язку різних факторів з наявністю МНАГ застосовували логістичну регресію. Аналіз узгодженості частот МНАГ за результатами ДВАТ і ДМАТ виконано за допомогою критерію Мак-Немара.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнтів на момент залучення в дослідження становив $(58,6 \pm 10,9)$ року. Більшість пацієнтів (66,2 %) були віком 55 років і більше, 21,8 % – 45–55 років та 11,9 % – менше 45 років. Жінки становили 60,5 %, чоловіки відповідно 39,5 % обстежених.

За результатами аналізу класичних чинників серцево-судинного ризику встановлено, що 29,3 % пацієнтів мають ожиріння; 12,4 % хворіють на цукровий діабет; 19,9 % є активними курцями, 23,8 % курили в минулому, відповідно 56,5 % респондентів ніколи не курили. У 1372 пацієнтів були наявними дані про сироватковий вміст загального холестерину, на основі яких встановлено, що у 79,2 % рівень загального холестерину перевищував 5 ммоль/л. Отримані результати поширеності класичних факторів ризику в пацієнтів з АГ зіставні з даними попередніх епідеміологічних досліджень, в яких у хворих з АГ оцінювали частоту куріння, ожиріння, цукрового діабету та гіперхолестеринемії [1, 2].

За даними вимірювання АТ у клініці (офісний АТ) вихідний рівень САТ у середньому становив $(152,1 \pm 12,1)$ мм рт. ст., ДАТ – $(89,7 \pm 7,6)$ мм рт. ст. На тлі монотерапії спостерігали такий розподіл за рівнем АТ: у 39,9 % пацієнтів мала місце АГ 2-го ступеня, у 42,6 % – 1-го ступеня, 20,5 % – досягли цільового АТ < 140/90 мм рт. ст., що є первинною метою лікування відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства фахівців з гіпертензії 2018 р. [13].

Аналіз результатів амбулаторних вимірювань АТ продемонстрував ще більш обмежені можливості монотерапії в контролі АТ. За даними ДВАТ, вихідний рівень АТ був дещо нижчим, ніж при офісному вимірюванні, та становив для САТ $(145,9 \pm 12,7)$ мм рт. ст., ДАТ – $(85,7 \pm 7,8)$ мм рт. ст. При цьому лише 10,9 % хворих досягли цільового показника домашнього АТ (< 135/85 мм рт. ст.). За результатами амбулаторного ДМАТ вихідний рівень САТ становив у середньому за добу $(146,8 \pm 15,1)$ мм рт. ст., за день – $(150,7 \pm 14,8)$ мм рт. ст., за ніч – $(139,6 \pm 19,5)$ мм рт. ст.; ДАТ – відповідно $(87,2 \pm 10,6)$, $(89,7 \pm 10,8)$ та $(81,7 \pm 11,6)$ мм рт. ст. Зі 144 пацієнтів, у яких проводили ДМАТ, показники середньодобового, середньоденного та середньонічного АТ перебували в межах нормальних значень у 12 (8,3 %) хворих (рис. 1).

Таким чином, монотерапія сприяла контролю АТ у межах цільових значень у 20,5 % пацієнтів за даними офісного вимірювання АТ, проте за результатами амбулаторних вимірювань її ефективність була значно нижчою і становила 10,6 і 8,3 % за даними ДВАТ і ДМАТ відповідно. Феномен «білого халата» було зареєстровано у 7,5 % пацієнтів за даними поєданого аналізу показників ДВАТ і ДМАТ.

Щоб оцінити поширеність МНАГ, було проведено аналіз у групі пацієнтів, у яких при монотерапії вдалося досягти цільового рівня офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. Поміж 377 пацієнтів цієї групи у 354 були доступними для аналізу результа-

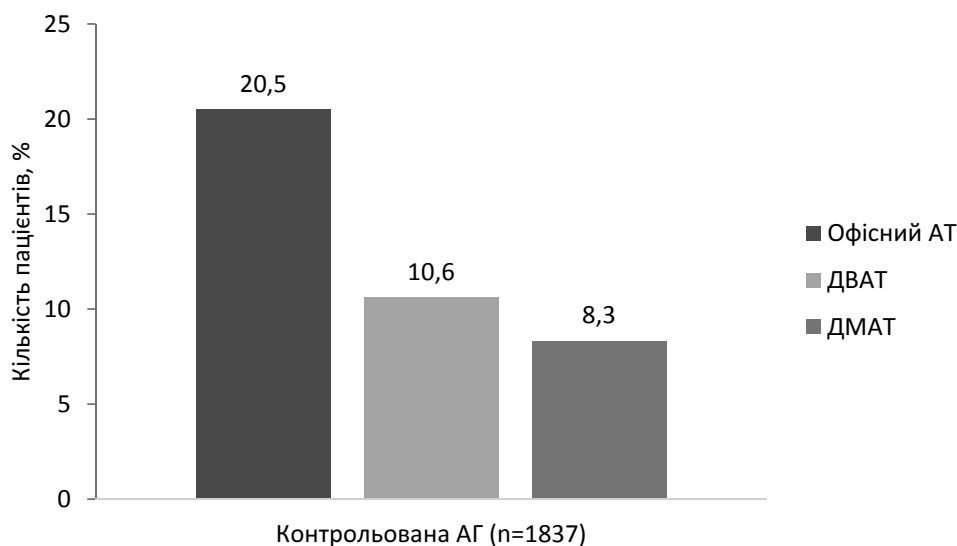


Рис. 1. Ефективність монотерапії в досягненні цільового АТ за даними офісного та амбулаторних вимірювань.

ти ДВАТ і у 23 хворих було виконано ДМАТ. Враховуючи обмежену кількість даних ДМАТ, а також узгодженість між оцінками наявності МНАГ за даними ДВАТ і ДМАТ (ймовірність справедливої нульової гіпотези становила 0,250), розрахунок поширеності МНАГ було проведено на основі поєднаного аналізу двох методів амбулаторного вимірювання АТ. Цільового АТ за показниками офісного та амбулаторних вимірювань було досягнуто у 36,8 %; відповідно, частка хворих із МНАГ у групі пацієнтів з ефективним контролем офісного АТ при монотерапії сягала 63,2 %.

Порівняльний аналіз факторів ризику та показників АТ у пацієнтів з контрольованою АГ та з МНАГ виявив такі особливості. Пацієнти з МНАГ були старшими та частіше хворіли на цукровий діабет, проте статистично значущої різниці між групами за частотою куріння та співвідношенням статей не виявлено (табл. 1). Отримані нами дані дещо відрізняються від результатів попередніх досліджень [10, 11]. Аналіз даних реєстру ДМАТ Іспанського товариства кардіологів, який охопив 14 840 пацієнтів з контрольованою АГ за даними офісних вимірювань, виявив МНАГ у 31,1 % пацієнтів і показав, що її поширеність більша в чоловіків, за умови молодшого віку та за наявності високого ризику за рахунок комбінації таких чинників, як куріння, ожиріння і цукровий діабет.

Проте варто зауважити на відмінності дизайну досліджень: з одного боку, пацієнти, залучені в іспанський реєстр, отримували як моно-, так і комбіновану антигіпертензивну терапію, з другого – феномен МНАГ у них діагностували на підставі даних ДМАТ. Водночас кількість пацієнтів, у яких було виконано ДМАТ, у нашому дослідженні становила 7,8 % (основним методом оцінки амбула-

Таблиця 1

Фактори ризику та артеріальний тиск у пацієнтів при застосуванні монотерапії

Показник	Контрольована АГ (n=131)	МНАГ (n=223)
Вік, роки	54,9±13,9	59,8±11,2
Чоловіки	36,8 %	39,5 %
Активне куріння	15,7 %	17,2 %
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,9±4,2	28,3±6,3
Ожиріння	29,7 %	29,1 %
Цукровий діабет	7,4 %	13,2 %*
Загальний холестерин, ммоль/л	5,95±1,1	5,83±1,2
Офісний САТ, мм рт. ст.	129,3±9,2	135,9±6,1*
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	79,9±6,9	83,3±6,2*
Середній домашній САТ, мм рт. ст.	125,4±6,8	142,0±7,8*
Середній домашній ДАТ, мм рт. ст.	77,6±5,2	85,0±6,4*

Категорійні показники наведено як частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з контрольованою АГ ($p < 0,01$).

торного АТ було ДВАТ), і всі вони застосовували монотерапію.

Аналіз показників АТ у групах порівняння засвідчив, що пацієнти з МНАГ мають вищий рівень не тільки амбулаторного, а й офісного АТ, незважаючи на відповідність показникам норми

Таблиця 2

Динаміка артеріального тиску та показників добового моніторингу артеріального тиску під впливом фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін

Показник	Монотерапія (n=144)	ФК периндоприл/амлодипін (n=136)
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,1±12,1	128,3±8,8**
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	89,7±7,8	78,9±7,8**
Середній домашній САТ, мм рт. ст.	145,9±13,3	123,9±11,5**
Середній домашній ДАТ, мм рт. ст.	85,7±8,7	76,0±7,9**
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	146,8±15,1	125,8±9,0**
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	87,2±10,6	76,2±8,0**
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	150,7±14,8	132,7±10,6**
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	89,7±10,9	83,4±8,2**
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	139,6±19,5	118,7±11,4**
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	81,7±11,3	71,2±9,7**
Добовий індекс САТ, %	7,4±8,7	11,2±9,1*
Добовий індекс ДАТ, %	8,8±8,9	10,4±8,1*
Варіабельність САТ день, мм рт. ст.	14,5±5,2	11,7±4,1**
Варіабельність ДАТ день, мм рт. ст.	10,9±4,2	10,1±4,5**
Варіабельність САТ ніч, мм рт. ст.	11,7±5,8	9,5±3,8**
Варіабельність ДАТ ніч, мм рт. ст.	9,4±5,1	8,2±3,3**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих, які застосовували монотерапію: * p<0,01; ** p<0,001.

(див. табл. 1). У середньому рівень АТ (САТ/ДАТ) у групі МНАГ становив 135,9/83,3 мм рт. ст., що класифікується як високий нормальний АТ. Отримані нами результати зіставні з даними інших досліджень, які показали що МНАГ асоційована з високим нормальним офісним АТ [3, 8].

За результатами однофакторного регресійного аналізу незалежними факторами, пов'язаними з МНАГ, у дослідженій нами когорті є старший вік пацієнтів, наявність цукрового діабету та офісний АТ у межах 130–139/80–89 мм рт. ст. Так, для пацієнтів віком менше 55 років ймовірність МНАГ статистично значуще менша, порівняно з хворими віком 55 років і більше (відношення шансів (ВШ) 0,39; 95 % ДІ 0,26–0,58; p<0,001); у хворих на цукровий діабет – у 2,4 разу більша, ніж за його відсутності (ВШ 2,44; 95 % ДІ 1,06–5,64; p=0,03); при високому нормальному офісному АТ у 1,5 разу вища (ВШ 1,54; 95 % ДІ 1,02–2,44; p=0,02), ніж при АТ < 130/80 мм рт. ст. Аналогічні результати отримані в дослідженні A. Andalib та співавторів, у якому діагностика МНАГ ґрунтувалася на ДВАТ: старший вік пацієнтів та вищий рівень офісного САТ (поряд із чоловічою статтю та індексом маси

тіла), були визначені предикторами МНАГ [2]. Загалом МНАГ є однією з характерних особливостей гіпертензії в пацієнтів із цукровим діабетом. За даними дослідження IDACO, поміж хворих із цукровим діабетом, які отримують антигіпертензивну терапію, 42,5 % мають МНАГ, що, на думку авторів, у більшості своїй є результатом неадекватної терапії [6].

У структурі антигіпертензивної терапії, яку пацієнти застосовували до залучення в дослідження, домінували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – їх частка становила 56,8 %, другий щабель посідали блокатори АТ рецепторів ангіотензину II 1-го типу – 16,0 %; β-адреноблокатори застосовували у 12,8 %, блокатори кальцієвих каналів – у 9,9 %, а монотерапію діуретиками – у 4,5 % хворих з АГ.

Після оцінки рівня офісного та амбулаторного АТ на візиті 2 лікар відповідно до сучасних рекомендацій з АГ визначав подальшу тактику антигіпертензивної терапії та на власний розсуд обирав препарат для подальшого лікування пацієнтів. Подвійна ФК периндоприл/амлодипін була призначена 91,8 % пацієнтам; у решти хворих терапія

залишилися незмінною ($n=115$) або була збільшена доза препарату в монотерапії ($n=5$), або була призначена інша комбінація ($n=31$).

Аналіз динаміки АТ продемонстрував виражений антигіпертензивний ефект ФК периндоприл/амлодипін уже через 2 тиж її застосування – офісний САТ і ДАТ знизився відповідно з $(152,1 \pm 12,1)$ до $(135,6 \pm 11,5)$ та з $(89,7 \pm 7,8)$ до $(82,0 \pm 7,1)$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обох показників). За 4 тиж цей ефект посилювався, і офісний САТ становив $(128,3 \pm 8,8)$ мм рт. ст., ДАТ – $(78,9 \pm 7,8)$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обох показників). Загалом через 1 міс лікування зниження САТ сягнуло 15,6 %, ДАТ – 12 % (табл. 2). Цільового офісного АТ $< 140/90$ мм рт. ст. було досягнуто у 74,4 % пацієнтів через 2 тиж та у 92,8 % через 4 тиж лікування ФК периндоприл/амлодипін. За оцінкою результатів амбулаторного вимірювання АТ (дані ДВАТ), на тлі застосування ФК периндоприл/амлодипін на візиті завершення 82,3 % хворих досягли цільового рівня $< 130/80$ мм рт. ст.

Високу антигіпертензивну ефективність зазначеної комбінації було підтверджено за результатами амбулаторних вимірювань АТ (див. табл. 2). Середній домашній САТ знизився на 15,1 %, ДАТ – на 11,3 %, середньодобовий САТ і ДАТ за даними ДМАТ – відповідно на 14,6 та 12,6 % ($p < 0,001$ для обох показників). ФК периндоприл/амлодипін при одноразовому застосуванні зранку забезпечувала контроль САТ і ДАТ протягом 24 год, про що свідчить суттєве зниження САТ і ДАТ у денний період на 11,9 та 12,6 % відповідно; у нічний період – на 15,0 та 12,8 % відповідно ($p < 0,001$ для всіх показників). Причому зниження САТ у нічний період було більш вираженим, ніж у денний, завдяки чому в середньому зросло значення добового індексу САТ і ДАТ, що підтверджує тривалість антигіпертензивного ефек-

ту ФК периндоприл/амлодипін при одноразовому застосуванні.

Терапія ФК периндоприл/амлодипін сприяла також зменшенню розмаху коливань АТ, про що свідчить зменшення варіабельності САТ удень на 19,3 %, уночі – на 18,8 % та варіабельності ДАТ удень на 8,2 %, уночі – на 12,8 % ($p < 0,001$ для всіх показників).

Оцінювання переносності лікування ФК периндоприл/амлодипін у хворих, які отримували попередньо монотерапію, засвідчило добрий профіль безпеки цієї оригінальної ФК: частота виникнення побічних реакцій становила 0,71 %. Були зафіксовані набряки (6 випадків), запаморочення (2 випадки), кашель (2 випадки) та інші небажані реакції – загалом у 12 випадків.

Аналіз впливу інтенсифікації терапії на частоту МНАГ показав, що поміж пацієнтів, які досягли цільового офісного АТ при переведенні на подвійну комбінацію, частка пацієнтів із МНАГ зменшилася більш ніж удвічі – з 63,2 до 27,5 % ($p < 0,001$) (рис. 2).

Для вивчення потенціалу ФК периндоприл/амлодипін у зменшенні частоти МНАГ виділили групу пацієнтів, у яких при первинному обстеженні діагностовано МНАГ і в подальшому призначено цю комбінацію ($n=93$). Встановлено, що через 4 тиж застосування ФК периндоприл/амлодипін кількість пацієнтів із МНАГ скоротилася до 12 (12,6 %) осіб, у решти 87,4 % пацієнтів було досягнуто цільового рівня АТ за всіма показниками АТ – офісного, домашнього та добового моніторингування.

Питання впливу антигіпертензивної терапії на феномен МНАГ залишається практично не вивченим. Суттєве зменшення поширеності МНАГ у нашій роботі при переході більшості пацієнтів з моно- на комбіновану терапію скоріше свідчить

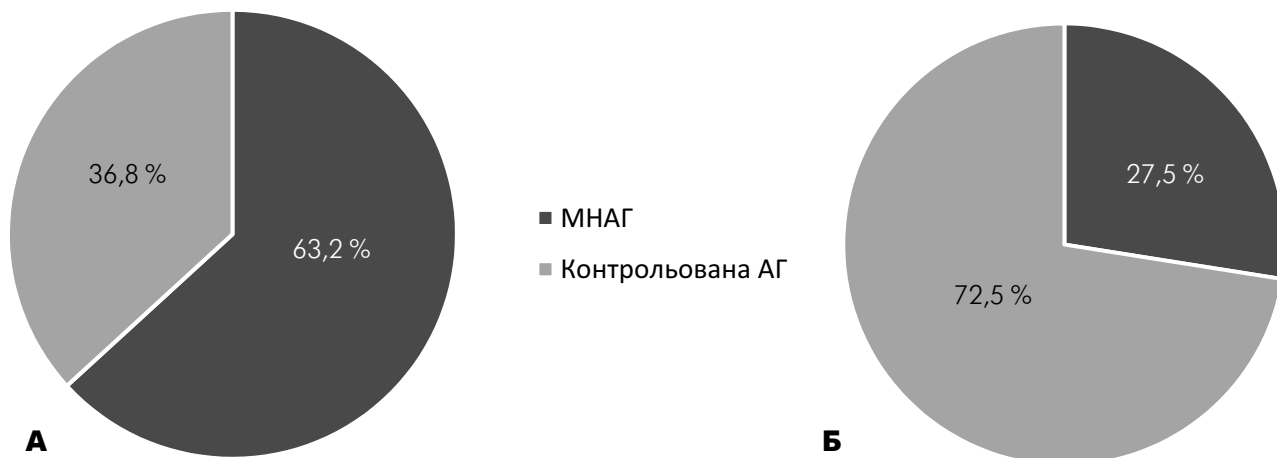


Рис. 2. Поширеність МНАГ при застосуванні монотерапії (А) і через 4 тиж комбінованої терапії (95,5 % у структурі призначень ФК периндоприл/амлодипін) (Б).

про не оптимальний вибір лікування та можливі проблеми з прихильністю до терапії. Підтвердженням цьому є мала частота, навіть як для монотерапії, досягнення цільового АТ (20,5 %) у дослідженій когорті з реальної клінічної практики. Загальновідомим є той факт, що комбінація двох препаратів у 5 разів ефективніша у зниженні АТ, ніж подвоєння дози препарату в монотерапії [3]. Результати застосування ФК периндоприл/амлодипін наочно продемонстрували цю закономірність в умовах реальної клінічної практики – частка пацієнтів з контролем офісного АТ збільшилася з 20,5 % при первинному обстеженні до 92,8 % на візиті 4. Поліпшення контролю офісного АТ супроводжувалося збільшенням кількості пацієнтів з досягненням цільового амбулаторного АТ й відповідно зменшенням поширеності МНАГ до 27,5 %, що навіть дещо менше, ніж у дослідженнях інших авторів [3, 4, 8].

ВИСНОВКИ

1. Ефективність монотерапії в досягненні цільового офісного артеріального тиску серед міського населення становить 20,5 %. Ще менша частка пацієнтів досягає цільових значень артері-

ального тиску при позаофісних вимірюваннях – 10,6 % за даними домашнього моніторингу та 8,3 % за даними добового моніторингу артеріального тиску.

2. Застосування монотерапії асоційоване зі значною поширеністю маскованої неконтрольованої артеріальної гіпертензії. Поміж пацієнтів, які досягли цільового офісного артеріального тиску < 140/90 мм рт. ст., частка хворих з маскованою неконтрольованою артеріальною гіпертензією становила 63,2 %; застосування фіксованої комбінованої терапії сприяло зменшенню цього показника до 27,5 %.

3. Перехід з монотерапії на подвійну фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін привів до суттєвого поліпшення контролю артеріального тиску в досліджуваній когорті – через 1 міс 92,8 % пацієнтів досягли офісного артеріального тиску < 140 /90 мм рт. ст.

4. Застосування фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін привело до вираженого та стабільного зниження артеріального тиску протягом доби з більш значним зниженням систолічного артеріального тиску в нічний період, що сприяло суттєвому зменшенню кількості пацієнтів з маскованою неконтрольованою артеріальною гіпертензією.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження МАГНАТ. Дослідження проведено за підтримки ТОВ «Серв'є Україна».

Література

1. Свіщенко Є.П., Міщенко Л.А., від імені групи дослідників. Фактори ризику та соціально-економічний статус пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ II // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 6.– С. 14–23. doi.org/10.31928/1608-635X-2018.6.4758.
2. Свіщенко Є.П., Міщенко Л.А., від імені учасників дослідження. Нова концепція оцінки серцево-судинного ризику за фремінгемськими критеріями – визначення віку судин. Перший досвід використання в українській популяції хворих на артеріальну гіпертензію // Укр. кардіол. журн.– 2015.– № 5.– С. 95–103.
3. Andralib A., Akhtari S., Rigal R. Determinants of masked hypertension in hypertensive patients treated in a primary care setting // Intern. Med. J.– 2012.– Vol. 42 (3).– P. 260–266. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02407.x.
4. Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 3304–3312. doi: 10.1093/eurheartj/ehu016.
5. Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality // New Engl. J. Med.– 2018.– Vol. 378 (16).– P. 1509–1520. doi: 10.1056/NEJMoa1712231.
6. Franklin S.S., Thijs L., Li Y. et al. on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice // Hypertens.– 2013.– Vol. 61.– P. 964–971. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA.111.00289.
7. Grassi G., Cifkova R., Laurent S. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study // Eur. Heart J.– 2011.– Vol. 32.– P. 218–225. doi: 10.1093/eurheartj/ehq394.
8. Naser N., Dzibur A., Durak A. Blood Pressure Control in Hypertensive Patients, Cardiovascular Risk Profile and Prevalence of Masked Uncontrolled Hypertension (MUCH) // Med. Arch.– 2016.– Vol. 70 (4).– P. 274–279. doi: 10.5455/medarh.2016.70.274-279.
9. Palla M., Saber H., Konda S. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis // Integr. Blood Pressure Control.– 2018.– Vol. 11.– P. 11–24. doi: 10.2147/IBPC.
10. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J. Hypertens.– 2008.– Vol. 26.– P. 1505–1530. doi: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
11. Pickering T.G., Gerin W., Schwartz Spruil T.M. et al. Franz Volhard lecture: should doctors still measure blood pressure?

- The missing patients with masked hypertension // J. Hypertens.– 2008.– Vol. 26.– P. 2259–2267. doi:10.1097/HJH.0b013e32831313c4.
12. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials // Amer. J. Med.– 2009.– Vol. 122.– P. 290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
13. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.

Возможности монотерапии в контроле артериального давления: результаты украинского исследования МАГНАТ

Л.А. Мищенко от имени группы исследователей

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

Цель исследования – определить профиль пациентов, получающих монотерапию, оценить ее эффективность в контроле артериального давления (АД) и распространенность маскированной неконтролируемой артериальной гипертензии (МНАГ) в городской популяции в Украине, а также оценить динамику АД после коррекции антигипертензивного лечения.

Материалы и методы. В многоцентровое исследование МАГНАТ было включено 1837 пациентов с диагнозом артериальной гипертензии, получавших антигипертензивное лечение в виде монотерапии, из 12 областных центров Украины и г. Киева. На визите включения оценивали демографические показатели, анамнез факторов сердечно-сосудистого риска и объективный статус пациента. Домашнее мониторирование АД (ДМАТ) и суточное мониторирование АД (СМАД) были проведены на фоне монотерапии и перед заключительным визитом на фоне модифицированного лечения. После оценки исходных показателей офисного и амбулаторного АД на визите 2 врач определял тактику антигипертензивной терапии и выбирал препарат для дальнейшего лечения. В большинстве случаев пациенты были переведены на двойную терапию оригинальной фиксированной комбинацией (ФК) периндоприл/амлодипин. Ее эффективность и переносимость оценивали на 14-е та 28-е сутки лечения.

Результаты и обсуждение. Эффективность монотерапии в достижении целевого АД составила 20,5 % по данным офисного измерения АД (< 140/90 мм рт. ст.); 10,9 % по данным ДМАД (среднее АД < 135/85 мм рт. ст.) и 8,3 % – по данным СМАД (среднесуточное АД < 135 / 85 мм рт. ст.). В группе пациентов, у которых монотерапия позволяла достичь целевого офисного АД, эффективный контроль амбулаторного АД был зафиксирован у 36,8 %, доля пациентов с МНАГ составила соответственно 63,2 %. Предикторами МНАГ были высокое нормальное офисное АД (отношение шансов (ОШ) 1,54; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–2,44; p=0,02), возраст старше 55 лет (ОШ 0,39; 95 % ДИ 0,26–0,58; p<0,001) и сопутствующий сахарный диабет (ОШ 2,44; 95 % ДИ 1,06–5,64; p=0,03). Перевод на ФК периндоприл/амлодипин привел к снижению офисного систолического АД (САД) на 15,6 %, диастолического АД (ДАД) – на 12 % (p<0,001 для обоих показателей) через 4 нед, что сопровождалось достижением целевого офисного АД у 92,8 % пациентов. Среднее домашнее САД/ДАД снизилось на 15,1/11,3 %, среднесуточное – на 14,6/12,6 % (p<0,001 для обоих показателей). Применение ФК периндоприл/амлодипин способствовало уменьшению доли пациентов с МНАГ с 63,2 до 27,5 %.

Выводы. Эффективность монотерапии в достижении целевого офисного АД среди городского населения Украины оставляет 20,5 %, при этом еще меньшая часть достигает целевого АД при внеофисном измерении – 10,6 и 8,3 % по данным ДМАД и СМАД соответственно. Перевод пациентов с монотерапии на ФК периндоприл/амлодипин позволил значительно улучшить контроль офисного АД и уменьшить долю пациентов с МНАГ до 27,5 %.

Ключевые слова: маскированная неконтролируемая артериальная гипертензия, монотерапия, двойная фиксированная комбинация, домашнее мониторирование артериального давления, суточное мониторирование артериального давления.

Efficiency of monotherapy for blood pressure control: results of Ukrainian MAHNAT study

L.A. Mishchenko, on behalf of the group of investigators

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

The aim – to define a patient profile who underwent monotherapy, to study the therapy efficiency for blood pressure (BP) control and the prevalence rate of masked uncontrolled arterial hypertension (MUAH) among urban population in Ukraine and also to assess BP dynamics followed the correction of antihypertensive therapy.

Materials and methods. 1837 arterial hypertensive patients from 12 regional centers of Ukraine and Kyiv, treated with monotherapy, were included in the multi focused study MAHNAT. At the initial visit demographic data, anamnesis, cardiovascular risk factors and results of physical examination were estimated. Home BP monitoring (HBPM) and ambulatory BP monitoring (ABPM) were performed against the background of monotherapy and before the last visit

against the background of modified antihypertensive treatment. After assessing the results of office and ambulatory BP measurements during the second visit a physician identified the further tactic of antihypertensive therapy and prescribed the medicine. In the majority of cases, the doctors preferred dual combination therapy with the original fixed-dose combination (FDC) of perindopril/amlodipine. Its efficacy and tolerability were assessed on the 2nd and 4th week of treatment.

Results and discussion. Effectiveness of monotherapy for the achievement of the target BP was 20.5 % according to office BP (BP < 140/90 mm Hg), 10.9 % – to HBPM (mean BP < 135/85 mm Hg) and 8.4 % – to ABPM (24-hour mean BP < 135/85 mm Hg). The efficient control process for target office BP was notified in 36.8 % patients and in 63.2 % ambulatory patients respectively. High normal BP (HR=1.54; 95 % CI 1.02–2.44; p=0.02), age over 55 (HR=0.39; 95 % CI 0.26–0.58; p<0.001) and diabetes mellitus (HR=2.44; 95 % CI 1.06–5.64; p=0.03) were the predictors of MUAH. Transfer to FDC perindopril/amlodipine resulted in decrease of systolic BP (SBP) by 15.6 % and diastolic BP (DBP) by 12 % after 4 weeks (p<0.001 for both parameters), which was accompanied with target office BP achievement at 92,8 % patients. The average home SBP/DBP declined by 15.1 %/11.3 % as well as average 24-hour SBP/DBP by 14.6 %/12.6 % (p<0.001 for both parameters). Treatment with FDC of perindopril/amlodipine promoted lowering the rate of MUAH from 63.2 to 27.5 %.

Conclusions. The effectiveness of monotherapy in the achievement of target BP is 20.5 % among the urban population of Ukraine; according to out-of-office measurements – 10.6 % and 8.3 % by HBPM and ABPM respectively. Transfer from monotherapy to FDC perindopril/amlodipine allowed to improve office BP significantly and to lower the frequency of MUAH by 27.5 %.

Key words: masked uncontrolled arterial hypertension, monotherapy, dual fixed-dose combination, home blood pressure, ambulatory blood pressure.

Список лікарів – учасників дослідження МАГНАТ

Бабаченко О.М (Миколаїв), Балтовська О.С. (Київ), Бачинська А.В. (Харків), Бездверний Ю.І. (Київ), Білецька О.В. (Дніпро), Білоус Т.Д. (Київ), Білиновська Т.О. (Одеса), Бліхарська І.Я. (Львів), Богачов О.С. (Харків), Бойко Н.І. (Львів), Бондаренко Р.Б. (Харків), Бондаренко Т.В. (Харків), Борисенко Л.М. (Харків), Бурко В.Я. (Житомир), Варламов С.М. (Харків), Войтенко В.В. (Дніпро), Волкова С.В. (Житомир), Волошина Н.Ю. (Київ), Волошина О.В. (Запоріжжя), Вольська Л.В. (Запоріжжя), Воронич С.М. (Київ), Гаврилова Ю.С. (Дніпро), Гайсюк А.А. (Коростишів), Гаркуша С.Л. (Житомир), Герасименко Н.С. (Дніпро), Гнезділова З.М. (Київ), Головенко О.Є. (Київ), Гончарова О.О. (Харків), Горобець І.М. (Київ), Городецька С.В. (Полтава), Гребенюк О.В. (Харків), Грива А.В. (Київ), Гриневецький В.А. (Київ), Гуз Н.Л. (Житомир), Гусак Л.І. (Львів), Давиденко Л.М. (Чернігів), Демченко К.Ф. (Черкаси), Дімопулос Я.Я. (Київ), Дмитрієвська Д.І. (Київ), Дорофеєва А.С. (Дніпро), Дронова Р.М. (Дніпро), Дубова С.О. (Харків), Дьяченко О.П. (Полтава), Ечкенко Б.М. (Харків), Жигарева Л.В. (Київ), Журавльова Л.Б. (Дніпро), Журба В.О. (Полтава), Загребельна О.А. (Дніпро), Заєць І.І. (Бердичів), Заколотний О.М. (Хмельницький), Заплатинський Б.С. (Львів), Засід О.В. (Харків), Змієнко А.М. (Одеса), Іванчо Т.Г. (Полтава), Івжич А.В. (Дніпро), Івлева М.С. (Харків), Казанович Г.Є. (Київ), Капіцин В.В. (Харків), Карпенко М.Г. (Київ), Кийко В.М. (Харків), Кириленко Я.В. (Київ), Кіндєєва Т.О. (Дніпро), Клименко К.Б. (Вишгород), Князюк Н.П. (Запоріжжя), Козак І.М. (Хмельницький), Комарова-Лазько О.В. (Запоріжжя), Кондрацька О.В. (Чернігів), Коновал К.С. (Львів), Константінова О.В. (Хмельницький), Конькова В.С. (Харків), Коптева О.В. (Дніпро), Коровіна В.П. (Київ), Косова Г.А. (Дніпро), Косова Г.А. (Дніпро), Кривенко Н.М. (Київ), Кривошея Л.С. (Київ), Кріпка Ю.В. (Одеса), Кудінова Г.П. (Миколаїв), Кудрявцева Л.А. (Запоріжжя), Кулик Н.М. (Полтава), Кулікова І.О. (Київ), Кутарева С.Ю. (Дніпро), Куценко В.Л. (Київ), Лавренчук Т.О. (Житомир), Лазарева І.А. (Дніпро), Лактіонова Л.О. (Харків), Левченко Н.П. (Київ), Лега Л.І. (Харків), Лукоцька Н.А. (Полтава), Луцик Л.М. (Львів), Магдебурга Л.П. (Чернігів), Майзерова Л.А. (Дніпро), Макеєва О.І. (Дніпро), Махнович М.С. (Запоріжжя), Милославська Ю.О. (Запоріжжя), Минка С.М. (Біла Церква), Михайлів Н.Д. (Житомир), Міхно Н.В. (Київ), Моїсеєнко О.С. (Полтава), Мохонько А.В. (Чернігів), Мудревська В.С. (Запоріжжя), М'ягка Л.Д. (Одеса), Недбайло Т.О. (Запоріжжя), Німець О.В. (Житомир), Онищук О.І. (Чернігів), Осадча А.В. (Одеса), Осика С.В. (Харків), Павленко Т.В. (Харків), Павук Г.Л. (Львів), Палій О.Б. (Львів), Панасюк М.В. (Львів), Парамуд Н.В. (Львів), Пасенкова М.М. (Харків), Пітенько О.Е. (Харків), Плюсна О.С. (Київ), Половина В.В. (Полтава), Попехіна К.В. (Дніпро), Попова К.С. (Дніпро),

Посільська Н.П. (Львів), Прилуцька Т.С. (Запоріжжя), Пророченко І.В. (Київ), Пунтусова Н.В. (Дніпро), Раїлко О.С. (Дніпро), Ракочей О.О. (Запоріжжя), Рапча Г.М. (Одеса), Рева Г.В. (Харків), Рибалка І.В. (Дніпро), Рибалко М.В. (Черкаси), Рижова О.І. (Харків), Римар І.П. (Харків), Роганова О.О. (Одеса), Розанова В.П. (Київ), Румянцев О.П. (Черкаси), Румянцева Л.С. (Черкаси), Саленко Д.С. (Одеса), Сальник Н.М. (Дніпро), Свиридова Л.В. (Запоріжжя), Свистун К.В. (Дніпро), Сводковська О.В. (Дніпро), Сиротіна О.В. (Одеса), Скринська Ю.М. (Біла Церква), Сніжко В.О. (Київ), Соколовська В.М. (Дніпро), Старенька М.Й. (Львів), Старик А.А. (Дніпро), Стець О.Р. (Дніпро), Столяренко Л.В. (Запоріжжя), Ступень І.В. (Одеса), Тарануха Н.А. (Київ), Татарчук І.М. (Київ), Твердохліб В.В. (Харків), Тимоновська Т.П. (Харків), Тітенко К.О. (Харків), Троян Ю.М. (Київ), Туканова Г.В. (Дніпро), Тхоржевська М.С. (Київ), Тюніна Н.М. (Київ), Ушеренко В.Д. (Київ), Федорченко А.В. (Запоріжжя), Федоряка М.В. (Харків), Фомічевська І.В. (Запоріжжя), Хомяк К.П. (Вишгород), Цимбал К.М. (Київ), Ціва Т.А. (Київ), Чайченко А.О. (Київ), Чапля Л.М. (Житомир), Черненко К.В. (Запоріжжя), Черній Л.В. (Київ), Черній Л.В. (Одеса), Чистякова Н.В. (Одеса), Чушак С.С. (Львів), Шаніна С.І. (Київ), Шаповал В.С. (Одеса), Шаповал Т.В. (Дніпро), Шаповалова О.М. (Київ), Шарова Н.Г. (Миколаїв), Шарупіч Ю.П. (Київ), Швець-Кулішевська Т.Г. (Київ), Шевченко О.Г. (Київ), Шльонський Б.А. (Запоріжжя), Щепіна Н.В. (Хмельницький), Щербак Г.В. (Запоріжжя), Щербак Н.О. (Харків), Щур Т.І. (Одеса), Якименко Г.О. (Полтава), Якушева В.В. (Дніпро), Яремчук М.Л. (Київ), Яржемська І.Л. (Хмельницький), Яроцька О.В. (Одеса), Ярошик Н.Я. (Львів), Яценко А.М. (Київ)

УДК 616.12-008.331.1+615.22"3443/3453"
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.2332>

Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни офісного, центрального артеріального тиску та циркадність артеріального тиску залежно від ранкового або вечірнього прийому

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас, С.М. Кушнір, Г.Ф. Примак

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

Мета роботи – оцінити вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II – олмесартану, азилсартану та телмісартану – при прийомі їх у ранкові та вечірні години на показники офісного і центрального артеріального тиску (АТ) при добовому моніторингу, а також оцінити зміни циркадності АТ.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 126 пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією, яких розподілили на 6 груп. Пацієнти 1-ї групи (n=20) приймали олмесартан у дозі 20–40 мг у ранкові години, 2-ї (n=20) – олмесартан 20–40 мг у вечірні години, 3-ї (n=21) – азилсартан 40–80 мг у ранкові години, 4-ї (n=20) – азилсартан 40–80 мг у вечірні години, 5-ї (n=22) – телмісартан 40–80 мг у ранкові години, 6-ї (n=23) – телмісартан 40–80 мг у вечірні години. Пацієнти проходили первинне та повторне обстеження через 3 міс терапії.

Результати та обговорення. Зниження офісного систолічного АТ (САТ) / діастолічного АТ (ДАТ) у групі олмесартану при прийомі у вечірні години становило 20,95/13,50 мм рт. ст. (p<0,05), а при прийомі в ранкові години – 19,40/8,95 мм рт. ст. (p<0,05); у групі азилсартану – відповідно 21,10/11,50 і 20,05/12,23 мм рт. ст. (p<0,05 для обох показників); у групі телмісартану – відповідно 19,54/9,00 і 21,22/12,29 мм рт. ст. (p<0,05 для обох показників). Зниження центрального АТ було однаково ефективним та не залежало від часу прийому препаратів. Зниження центрального САТ на тлі прийому олмесартану становило через 3 міс прийому у вечірні години – 18,34 мм рт. ст., у ранкові години – 15,22 мм рт. ст., на тлі прийому азилсартану – відповідно 15,59 і 19,24 мм рт. ст., на тлі прийому телмісартану – відповідно 12,00 і 18,00 мм рт. ст. Досягнення цільового офісного АТ при прийомі олмесартану спостерігалось у 77,50 % пацієнтів, на тлі прийому азилсартану – у 78,05 % пацієнтів та при прийомі телмісартану – у 78,57 % пацієнтів. Прийом олмесартану, азилсартану та телмісартану статистично значуще не впливав на циркадність АТ.

Висновки. Застосування олмесартану, азилсартану та телмісартану однаково ефективно знижувало офісний і центральний АТ при прийомі як у ранкові години, так і у вечірні години та не мав статистично значущого впливу на зміни циркадності АТ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронотерапія, циркадний ритм, вечірній прийом, ранковий прийом.

Хронотерапія артеріальної гіпертензії (АГ) – відносно нова практика в Україні. Вона необхідна для запобігання прогресуванню ураження органів-мішеней, таких як кровоносні судини, головний мозок, серце, нирки та сітківка, а також ризику нефатальних і смертельних випадків цереброваскулярних (інсульту) та серцево-судин-

них захворювань. Крім того, вибір часу прийому повинен базуватися не тільки на досягненні високого рівня прихильності до лікування пацієнта, а також на часі вживання ліків з посиланням на встановлення основних циркадних ритмів часу та тому, як впливає препарат на циркадність. Останні дослідження показали, що прийом антигіпертен-

Рековець Оксана Леонідівна, к. мед. н.,
старш. наук. співр. відділу симптоматичних гіпертензій
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: recovets@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 7 липня 2019 р.

живних препаратів перед сном замість ранкового прийому знижує артеріальний тиск (АТ) у нічний час і зменшує відносний ризик серйозних серцево-судинних захворювань приблизно на 60 % ($p=0,33$) протягом 5 років.

Ідея була запропонована F.C. Bartter понад 35 років тому [2]. Проведено три дослідження з позитивним результатом вечірнього прийому препаратів: НОРЕ (раміприл), Syst-Eur (ніфедипін) та МАРЕС (іспанське дослідження за участю 2000 пацієнтів, що приймали ліки в ранкові або вечірні години протягом 5 років). Слід зазначити, що позитивний результат, згідно з авторами МАРЕС, виявився особливо вираженим у хворих на цукровий діабет, хронічну хворобу нирок, з нічною АГ, але не з обструктивним апное сну [3–5, 16, 25].

Кореляція між АТ та серцево-судинними захворюваннями набагато сильніша для показників нічного систолічного (САТ) та відносного зниження САТ у нічний час, ніж для денного офісного АТ. Ефективність зниження АТ та інші позитивні ефекти впливу шести різних класів антигіпертензивних препаратів та їх комбінацій на щоденний рівень АТ демонструють статистично та клінічно значущі різні ефекти прийому в ранкові чи вечірні години [1, 19, 22, 23, 26, 27].

Мета роботи – оцінити вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II – олмесартану, азилсартану та телмісартану – при прийомі їх у ранкові та вечірні години на показники офісного і центрального артеріального тиску при добовому моніторингу, а також оцінити зміни циркадності артеріального тиску.

Подібне дослідження до сьогодні в Україні не проводилося.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 126 пацієнтів (57 чоловіків, 69 жінок віком у середньому $(51,80 \pm 1,31)$ року) із м'якою та помірною АГ.

Методом конвертів хворих розподілили на три групи залежно від застосування медикаментозної хронотерапії різними блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА). Пацієнти I групи ($n=40$) приймали олмесартан (Кардосал, Берлін Хемі, Німеччина) у дозі 20–40 мг 1 раз на добу; II групи ($n=41$) – азилсартан (Едарбі, Такеда, Японія) у дозі 40–80 мг 1 раз на добу; III групи ($n=45$) – телмісартан у дозі 40–80 мг один раз на добу (Телсартан, виробництва Доктор Редіс, Індія).

У I групі було 20 чоловіків та 20 жінок віком у середньому $(50,05 \pm 2,46)$ року, у II групі – 21 чоловік та 20 жінок віком у середньому $(53,27 \pm 2,50)$ року, у III групі – 16 чоловіків та 29 жінок віком у середньому $(52,02 \pm 1,90)$ року.

Залежно від часу прийому препаратів усіх пацієнтів розділили на шість груп. Пацієнти I-ї групи ($n=20$) приймали олмесартан у дозі 20–40 мг у ранкові години; 2-ї групи ($n=20$) – олмесартан 20–40 мг у вечірні години; 3-ї групи ($n=21$) – азилсартан 40–80 мг у ранкові години; 4-ї групи ($n=20$) – азилсартан 40–80 мг у вечірні години; 5-ї групи ($n=22$) – телмісартан 40–80 мг у ранкові години; 6-ї групи ($n=23$) – телмісартан 40–80 мг у вечірні години.

Критерії залучення в дослідження: вік пацієнтів 20–80 років, наявність м'якої та помірної АГ (діагноз встановлювали при виявленні офісного САТ > 140 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) > 90 мм рт. ст.), за умови відміни протягом 7 днів до залучення пацієнтів у дослідження будь-яких антигіпертензивних препаратів, згода пацієнта на участь у дослідженні та відсутність критеріїв незалучення. Вивчали вплив саме монотерапії, оскільки досліджень прямого порівняльного впливу трьох БРА – азилсартану, телмісартану та олмесартану – на вплив змін АТ при ранковому або вечірньому прийомі раніше не проводили.

Критеріями незалучення в дослідження були: вік менше 20 та більше 80 років; діагностована симптоматична АГ; хронічна серцева недостатність \geq ІА стадії; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда в анамнезі; цукровий діабет; постійна або персистентна форма фібриляції передсердь (під час пароксизму); ураження нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв \cdot 1,73 м²); психічні розлади, залежності.

Пацієнтам на початку дослідження та через 3 міс лікування проводили такі обстеження: офісне вимірювання АТ, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) з визначенням ранкового підйому АТ, визначення жорсткості артерій, визначення центрального АТ, визначення швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, біохімічне дослідження крові, ехокардіографію, реєстрацію побічних явищ.

САТ і ДАТ вимірювали на початку дослідження, після семиденної (в разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів та в кінці лікування. Вимірювали АТ у положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хв. Вираховували середнє значення з трьох отриманих показників. Частоту скорочень серця (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:

$$IMT = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2.$$

Реєстрацію ЕКГ проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна).

ДМАТ здійснювали за допомогою апаратів BPLab (BPLab GmbH) або АВРМ-04М (Meditech,

Угорщина). Дані обробляли за допомогою програмного забезпечення апарата. Моніторингування виконували в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хв.

При оцінюванні добового ритму АТ нормальним вважається зменшення АТ уночі під час сну на 10–20 % порівняно з денним періодом: нормальне зниження АТ уночі (dipper) – 10–20 %; недостатнє зниження (non-dipper) – 0–10 %; підвищений ступінь нічного зниження (hyper-dipper) – більше 20 %; стійке підвищення АТ уночі (night-peaker) – нічний АТ більший за денний.

Біохімічне дослідження крові виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі А25 (Bio-Systems, Іспанія) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. За рівнем креатиніну розраховували ШКФ з використанням формули СКД-ЕРІ, затвердженої рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [14, 15]. Визначали рівень у сироватці крові калію та натрію, глюкози, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької щільності.

ШППХ та центральний АТ визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія). Центральний АТ визначали за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та форми отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником та проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ) [13]. ШППХ є вищою при більшій жорсткості стінки артерій, більшій їх товщині, менших густині крові та радіусі артерій.

Використання методики аплаційної тонометрії дозволяє оцінити ураження судин та інших органів-мішеней як у осіб із загальною популяцією, так і, зокрема, у хворих з АГ.

Ехокардіографію виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) в М- та В-режимі за стандартним протоколом. Ехокардіографічними критеріями гіпертрофії лівого шлуночка були: індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) для чоловіків > 115 г/м², для жінок > 95 г/м².

Термін спостереження – 3 місяці. Загальну вихідну характеристику пацієнтів, залучених у дослідження, представлено в *табл. 1*.

На основі отриманих показників було створено базу даних за допомогою програми IBM SPSS Statistics 21. Статистичне опрацювання результатів здійснювали з використанням програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів, залучених у дослідження (n=126)

Показник	M±m
Вік, роки	51,80±1,31 (21–79)
Стать (жінки / чоловіки)	69 (54,8 %) / 57 (45,2 %)
ІМТ, кг/м ²	28,81±0,39
Порушення толерантності до глюкози	42 (33,3 %)
Ожиріння	
I ступеня	35 (27,8 %)
II ступеня	4 (3,2 %)
III ступеня	5 (4,0 %)
Тривалість АГ, роки	5,75±0,29
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,56±1,00
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	94,83±0,58
Офісна ЧСС за 1 хв	72,46±0,80
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	135,60±0,96
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	82,41±0,84
Середньодобова ЧСС за 1 хв	71,88±0,89
ІММЛШ, г/м ²	100,89±3,76
Калій, ммоль/л	4,58±0,05
Креатинін, мкмоль/л	81,25±1,65
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	76,15±4,66
Сечова кислота, мкмоль/л	345,58±14,51
Глюкоза, ммоль/л	5,43±0,14
ЗХС, ммоль/л	5,57±0,14
ЦСАТ, мм рт. ст.	132,44±1,91
Aix, %	21,45±1,45
ED, %	35,92±0,50
SEVR, %	156,61±3,37
ШППХе, м/с	11,01±0,33
ШППХм, м/с	9,80±0,22

ЦСАТ – центральний систолічний артеріальний тиск; Aix – індекс аугментації; ED – тривалість викиду; SEVR – субендокардіальний індекс життєздатності.

Таблиця 2

Загальна характеристика пацієнтів у групах терапії

Показник	Олмесартан (n=40)	Азилсартан (n=41)	Телмісартан (n=45)
Вік, роки	50,05±2,46	53,27±2,50	52,02±1,90
ІМТ, кг/м ²	28,93±0,74	28,84±0,71	28,67±0,57
Тривалість АГ, роки	5,42±0,41	5,83±0,50	5,95±0,56
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,40±1,74	152,80±1,47	152,49±1,95
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	95,50±1,03	94,93±1,01	94,13±1,00
Офісна ЧСС за 1 хв	72,58±1,40	72,90±1,49	71,96±1,32
ІММЛШ, г/м ²	107,06±3,21	103,99±5,58	103,62±11,15
Калій, ммоль/л	4,41±0,07	4,71±0,10	4,62±0,11
Креатинін, мкмоль/л	78,71±3,35	79,59±1,51	85,48±3,41
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	78,43±8,03	101,00±3,00	72,73±5,28
Сечова кислота, мкмоль/л	370,16±22,57	367,50±15,50	324,29±18,68
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,15	5,30±0,10	5,64±0,25
ЗХС, ммоль/л	5,51±0,23	5,66±0,16	5,45±0,27
ЦСАТ, мм рт. ст.	131,84±2,95	132,64±2,73	132,88±3,17
ШППХе, м/с	10,18±0,53	11,02±0,44	12,04±0,85
ШППХм, м/с	9,95±0,38	9,59±0,37	10,06±0,26

описової статистики з розрахунком таких показників: M – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, r – коефіцієнт значущості. Статистично значущою вважали відмінність $p < 0,05$. Результати оцінювали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t -критерію Стьюдента для середніх величин, проводили кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз із розрахунком r – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатфакторний регресійний аналіз, критерій χ^2 . Статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Пацієнти в групах терапії не відрізнялися за початковими клініко-демографічними характеристиками (табл. 2).

Оцінювали динаміку офісного АТ та ЧСС на тлі терапії олмесартаном, азилсартаном та телмісартаном залежно від часу прийому. Через 3 міс терапії

відбулося статистично значуще та ефективне зниження офісного САТ/ДАТ у всіх трьох групах пацієнтів незалежно від часу прийому (табл. 3–5). Так, у групі олмесартану зниження офісного САТ/ДАТ при прийомі у вечірні години становило 20,95/13,50 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а при прийомі в ранкові години – 19,40/8,95 мм рт. ст. ($p < 0,05$); у групі азилсартану – відповідно 21,10/11,50 і 20,05/12,23 мм рт. ст. ($p < 0,05$ для обох показників); у групі телмісартану – відповідно 19,54/9,00 і 21,22/12,29 мм рт. ст. ($p < 0,05$ для обох показників).

При застосуванні олмесартану цільового рівня офісного АТ досягли у 77,50 % пацієнтів, при прийомі азилсартану – у 78,05 %, при прийомі телмісартану – у 78,57 % пацієнтів. Таким чином, можна зробити висновок, що всі три препарати сприяли однаковому досягненню цільового рівня офісного АТ.

Також оцінювали вплив трьох препаратів на рівень центрального АТ та жорсткість артерій залежно від часу прийому. Зниження центрального АТ у пацієнтів, які застосовували олмесартан, азилсартан і телмісартан, було статистично значущим та не відрізнялося між групами. Також зниження центрального АТ було однаковим у групах ранкового та вечірнього прийому препаратів.

Таблиця 3

Динаміка офісного артеріального тиску та частоти скорочень серця на тлі прийому олмесартану в ранковій та вечірній години

Показник	Вечірній прийом			Ранковий прийом		
	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс
Офісний САТ, мм рт. ст.	153,00±2,08	136,55±1,55*	132,05±1,84*	151,80±2,85	133,40±2,29*	132,40±2,47*
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	96,60±1,54	85,45±1,42*	83,10±1,20*	94,40±1,36	85,45±1,09*	85,45±1,09*
ЧСС за 1 хв	75,15±2,11	75,85±1,86	75,95±1,87	70,00±1,69	69,10±2,13	69,10±2,13

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Динаміка артеріального тиску та частоти скорочень серця на тлі прийому азилсартану в ранковій та вечірній години

Показник	Вечірній прийом			Ранковий прийом		
	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс
Офісний САТ, мм рт.ст.	152,65±2,24	137,30±1,47*	131,55±2,12*	152,95±1,97	136,86±1,90*	132,90±1,96*
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	94,50±1,61	87,30±1,23*	83,00±0,95*	95,33±1,27	84,62±1,38*	83,10±1,45*
ЧСС за 1 хв	75,85±1,76	76,05±1,52	73,75±2,50	70,10±2,25	69,71±1,81	70,00±1,61

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Динаміка офісного артеріального тиску та частоти скорочень серця на тлі прийому телмісартану в ранковій та вечірній години

Показник	Вечірній прийом			Ранковий прийом		
	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,09±3,02	135,18±2,53*	132,55±1,89*	152,82±2,68	134,73±1,75*	131,60±1,25*
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	92,86±1,55	83,86±1,84*	82,73±1,82*	95,14±1,28	85,36±1,60*	82,85±1,21*
ЧСС за 1 хв	71,32±1,72	71,09±1,58	71,73±1,48	72,59±2,11	70,77±1,46	70,65±1,51

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ($p < 0,05$).

Тобто, можна зробити висновок, що центральний АТ знижувався незалежно від часу прийому препаратів.

Так, зниження ЦСАТ на тлі прийому олмесартану становило через 3 міс прийому у вечірній години 18,34 мм рт. ст., у ранковій години – 15,22 мм рт. ст.; на тлі прийому азилсартану – відповідно 15,59 і 19,24 мм рт. ст.; на тлі прийому телмісартану – 12,00 і 18,00 мм рт. ст.

Статистично значущої різниці щодо зниження рівня ЦСАТ у групах ранкового та вечірнього прийому всіх трьох препаратів не було. Статистично значущої динаміки щодо ШППХ як артеріями еластичного типу, так і м'язового типу не відзначено у пацієнтів всіх трьох груп.

Таким чином, зниження рівня ЦСАТ було статистично значущим та не залежало від часу прийому препаратів.

Таблиця 6

Зміни циркадності артеріального тиску на тлі лікування олмесартаном, азилсартаном та телмісартаном залежно від часу прийому

Прийом	Група	До лікування	Через 3 міс
Олмесартан			
Вечірній	Dipper	7 (35,0 %)	7 (36,8 %)
	Non-dipper	11 (55,0 %)	11 (57,9 %)
	Night-peaker	2 (10,0 %)	1 (5,3 %)
	Vci	20 (100,0 %)	19 (100,0 %)
Ранковий	Dipper	3 (15,8 %)	3 (16,7 %)
	Non-dipper	16 (84,2 %)	15 (83,3 %)
	Night-peaker	0	0
	Vci	19 (100,0 %)	18 (100,0 %)
Азилсартан			
Вечірній	Dipper	2 (10,5 %)	6 (31,6 %)
	Non-dipper	15 (79,0 %)	13 (68,4 %)
	Night-peaker	2 (10,5 %)	0
	Vci	19 (100,0 %)	19 (100,0 %)
Ранковий	Dipper	5 (25,0 %)	1 (5,3 %)
	Non-dipper	12 (60,0 %)	16 (84,2 %)
	Night-peaker	3 (15,0 %)	2 (10,5 %)
	Vci	20 (100,0 %)	19 (100,0 %)
Телмісартан			
Вечірній	Dipper	7 (33,3 %)	6 (27,3 %)
	Non-dipper	12 (57,2 %)	14 (63,6 %)
	Night-peaker	2 (9,5 %)	2 (9,1 %)
	Vci	21 (100,0 %)	22 (100,0 %)
Ранковий	Dipper	5 (21,7 %)	6 (31,6 %)
	Non-dipper	14 (60,9 %)	9 (47,4 %)
	Night-peaker	4 (17,4 %)	4 (21,1 %)
	Vci	23 (100,0 %)	19 (100,0 %)

У дослідженні проаналізували зміни циркадності АТ на тлі застосування трьох препаратів, серед пацієнтів, у яких можна було повноцінно оцінити показники циркадності АТ за даними добового моніторування. Статистично значущої різниці щодо зміни циркадності АТ при прийомі жодного із пре-

паратів не відзначено. Аналіз змін залежно від часу прийому препарату не виявив статистично значущої різниці між групами (табл. 6).

Отже, прийом олмесартану, азилсартану та телмісартану статистично значуще не впливав на циркадність АТ.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані збігаються з даними М. Rahman та співавторів [20], які порівнювали вплив вечірнього та ранкового прийому препаратів у 147 афро-американських пацієнтів з АГ та хронічною хворобою нирок на контроль АТ через 6 тиж лікування. Пацієнти приймали дилтіазем 60–120 мг, гідралазин 25 мг або раміприл 5 мг. Середній вік хворих становив 65,4 року, 64 % – чоловіки, ШКФ – 44,9 мл/(хв · 1,73 м²). 45 % пацієнтів на початку дослідження мали профіль non-dipper та 29 % – dipper. Кількість антигіпертензивних препаратів на початку дослідження – 4,06±1,43. Більшість пацієнтів – 83,7 % приймали три та більше антигіпертензивних препарати. Середній нічний САТ становив 125,6 мм рт. ст. у ранкові години прийому та 123,9 мм рт. ст. при прийомі у вечірній час. У дослідженні не виявлено різниці щодо нічного, денного та 24-годинного зниження САТ. Автори роблять висновок, що немає переваг вечірнього прийому перед ранковим у зниженні АТ.

R.C. Hermida та співавтори [7, 8] оцінили ефективність монотерапії валсартаном (160 мг 1 раз на добу протягом 12 тиж) при прийомі в ранкові та вечірні години у 90 пацієнтів із АГ. Автори роблять висновок, що вживання ліків у вечірні години приводило до зменшення на 73 % кількості пацієнтів із добовим профілем non-dipper. У нашому дослідженні змін циркадності при застосуванні жодного з препаратів не відзначено.

Особливий інтерес становить той факт, що телмісартан, хоча і має період напіввиведення понад 24 год, виявляє значні відмінності в терапевтичному ефекті [17]. Так, було обстежено загалом 215 пацієнтів із АГ 1–2-го ступеня протягом 12 тижнів, що приймали монотерапію телмісартаном 80 мг на добу в ранкові або вечірні години. Автори роблять висновок, що зниження АТ значно більше протягом останніх 8 год перед прийомом наступної дози препарату при вечірньому прийомі. У нашому дослідженні отримано протилежні результати, оскільки при прийомі телмісартану в ранкові години в пацієнтів більш виражено знижувався АТ при добовому моніторингу, порівняно з вечірнім прийомом.

R.C. Hermida та співавтори [12] в дослідженні, що також передбачало 48-годинне ДМАТ, оцінювали роль режиму лікування протягом 24 год у 2899 пацієнтів із резистентною АГ, залучених у проєкт Nuggia. У проєкті Nuggia брали участь пацієнти з центрів первинної медичної допомоги в Іспанії. Режим хронотерапії перед сном, порівняно з пробудженням, сприяв більшому контролю АТ при

ДМАТ, краще знижував нічний САТ/ДАТ та сприяв зменшенню кількості пацієнтів non-dipper. У нашому дослідженні не отримано зміни кількості пацієнтів non-dipper, це, можливо, пов'язане з тим, що пацієнти не були із резистентною АГ [6, 9–11].

У дослідженні MAPES схема терапії перед сном, порівняно з ранковим прийомом приводила до суттєвого зниження серцево-судинних подій – серцево-судинної смертності, інфаркту міокарда, ішемічного та геморагічного інсульту [12]. Переваги спостерігалися при прийомі БРА у вечірні години порівняно з їх прийомом у ранкові години та при прийомі антагоністів кальцію, проте в пацієнтів, що приймали БРА у вечірні години порівняно з будь-яким іншим класом препаратів, з або без додаткових препаратів, що знижують АТ, спостерігалася значно нижча частота серцево-судинних подій ($p < 0,017$).

G. Ciprра та співавтори досліджували вплив вечірнього прийому антагоніста кальцію барнідипіну в 41 пацієнта з АГ та синдромом обструктивного апное сну без нічного зниження АТ (non-dipper). Серед осіб із профілем non-dipper 78 % пацієнтів перейшли в статус dipper [18, 24]. Дослідження продемонструвало значне зниження середньонічного САТ/ДАТ. У нашому дослідженні не проводилося визначення нічного апное сну, пацієнти були молодшого віку та з меншою масою тіла і не тільки non-dipper.

Таким чином, у нашому дослідженні вплив БРА олмесартану, азилсартану і телмісартану на рівень офісного та АТ не залежав від часу прийому препаратів у вечірні або ранкові години. Однаково ефективно знижувався АТ, та прийом препаратів не впливав на циркадність артеріального тиску.

ВИСНОВКИ

1. Зниження офісного систолічного та діастолічного артеріального тиску в групах застосування олмесартану, азилсартану і телмісартану при прийомі у вечірні та ранкові години було однаково ефективним і не залежало від часу прийому.

2. Зниження центрального артеріального тиску в групах застосування олмесартану, азилсартану та телмісартану було однаково ефективним і не залежало від часу прийому препаратів.

3. Досягнення цільового артеріального тиску при офісному вимірюванні при прийомі олмесартану спостерігалася у 77,50 % пацієнтів, при прийомі азилсартану – у 78,05 % пацієнтів та при прийомі телмісартану – у 78,57 % пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Ю.С., О.Р.; збір матеріалу – О.Р., О.Т., С.К., Г.П.; написання тексту, формування висновків, огляд літератури – О.Р.; статистичне опрацювання даних – О.Р., О.Т.; редагування тексту – Ю.С.

Література

- Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral clocks // *Neuron*.– 2012.– Vol. 74.– P. 246e60. doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.006.
- Bartter F.C., Delea C.S., Baker W. Chronobiology in the diagnosis and treatment of hypertension // *Chronobiologia*.– 1976.– Vol. 3 (3).– P. 199–213. doi: 10.1007/978-1-4684-2847-6_10.
- Bowles N.P., Thosar S.S., Herzig M.X. et al. Chronotherapy for Hypertension // *Current Hypertension Reports*.– 2018.– Vol. 20.– P. 97. doi: 10.1007/s11906-018-0897-4.
- Duguay D., Cermakian N. The crosstalk between physiology and circadian clock proteins // *Chronobiol. Int.*– 2009.– Vol. 26.– P. 1479–1513. doi: 10.3109/07420520903497575.
- Hermida R., Ayala D., Mojón A. et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study // *Chronobiol. Int.*– 2010.– Vol. 27 (8).– P. 1629–1651. doi: 10.3109/07420528.2010.510230.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R. et al. Bedtime blood pressure chronotherapy significantly improves hypertension management // *Heart Failure Clin.*– 2017. doi: 10.1016/j.hfc.2017.05.010 1551-7136/17.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial // *Diabetologia*.– 2016.– Vol. 59.– P. 255–265.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Prognostic marker of type 2 diabetes and therapeutic target for prevention // *Diabetologia*.– 2016.– Vol. 59.– P. 244–254.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2011.– Vol. 22 (12).– P. 2313–2321.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 2010.– Vol. 23.– P. 432–439.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Influence of time of day of blood pressure – lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*.– 2011.– Vol. 34 (6).– P. 1270–1276.
- Hermida R.C., Smolensky M.H., Ayala D.E. et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults // *Chronobiol. Int.*– 2015.– Vol. 32.– P. 1329–1342.
- Jatoi N.A., Mahmud A., Bennett K. et al. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques // *J. Hypertens.*– 2009.– Vol. 27.– N 11.– P. 2186–2191. doi.org/10.1097/hjh.0b013e32833057e8.
- Judd E., Calhoun D. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines // *Adv. Chronic. Kidney Dis.*– 2015.– Vol. 22 (2).– P. 116–122. doi: 10.1053/j.ackd.2014.12.001.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.*– 2013.– Vol. 3.– P. 100–150. www.kidney-international.org.
- Manfredini R., Fabbian F. A pill at bedtime, and your heart is fine? Bedtime hypertension chronotherapy: an opportune and advantageous inexpensive treatment strategy // *Sleep. Med. Rev.*– 2017.– Vol. 33.– P. 1–3. doi: 10.1016/j.smrv.2016.08.006.
- Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M.F. et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients // *Hypertension*.– 2009.– Vol. 54.– P. 716–723. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131466.
- Mitchell G.F., Hwang Shih-Jen, Vasan R.S. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study // *Circulation*.– 2010.– Vol. 121, N 4.– P. 505–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
- Orías M., Correa-Rotter R. Chronotherapy in hypertension: a pill at night makes things right? // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2011.– Vol. 22 (12).– P. 2152–2155. doi: 10.1681/ASN.2011101012.
- Rahman M., Greene T., Phillips R.A. et al. A Trial of two strategies to reduce nocturnal blood pressure in african americans with chronic kidney disease // *Hypertension*. 2013.– Vol. 61 (1).– P. 82–88. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200477.
- Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals // *Nature*.– 2002.– Vol. 418.– P. 935e41. DOI: 10.1038/nature00965.
- Shen Y., Lu X. Clinical study of taking medicine at bedtime for CKD patients to reduce cardiovascular events // *Mod. Instrum. Med. Treatment*.– 2014.– Vol. 20.– P. 89–91.
- Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) // *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.*– 2000.– Vol. 1 (1).– P. 18–20. doi: 10.3317/jraas.2000.002.
- Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes // *Curr. Pharm. Des.*– 2015.– Vol. 21 (6).– P. 773–790.
- Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Bedtime Chronotherapy with Conventional Hypertension Medications to Target Increased Asleep Blood Pressure Results in Markedly Better Chronoprevention of Cardiovascular and Other Risks than Customary On-awakening Therapy // *Heart Failure Clin.*– 2017. doi: 10.1016/j.hfc.2017.05.011.
- Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older

patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // Lancet.– 1997.– Vol. 350 (9080).– P. 757–764.

27. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-

converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // New Engl. J. Med.– 2000.– Vol. 342.– P. 145–153.

Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на изменения офисного, центрального артериального давления и циркадность артериального давления в зависимости от утреннего или вечернего приема

О.Л. Рековец, Ю.Н. Сиренко, Е.А. Торбас, С.Н. Кушнир, Г.Ф. Примак

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

Цель работы – оценить влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II – олмесартана, азилсартана и телмисартана – при приеме их в утренние и вечерние часы на показатели офисного и центрального артериального давления (АД) при суточном мониторинге, а также оценить изменения циркадности АД.

Материалы и методы. В исследование включили 126 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, которых разделили на 6 групп. Пациенты 1-й группы (n=20) принимали олмесартан в дозе 20–40 мг в утренние часы, 2-й (n=20) – олмесартан 20–40 мг в вечерние часы, 3-й (n=21) – азилсартан 40–80 мг в утренние часы, 4-й (n=20) – азилсартан 40–80 мг в вечерние часы, 5-й (n=22) – телмисартан 40–80 мг в утренние часы, 6-й (n=23) – телмисартан 40–80 мг в вечерние часы. Пациенты проходили первичное и повторное обследование через 3 мес терапии.

Результаты и обсуждение. Снижение офисного систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД) в группе олмесартана при приеме в вечерние часы составило 20,95/13,50 мм рт. ст. ($p<0,05$), а при приеме в утренние часы – 19,40/8,95 мм рт. ст. ($p<0,05$); в группе азилсартана – соответственно 21,10/11,50 и 20,05/12,23 мм рт. ст. ($p<0,05$ для обоих показателей); в группе телмисартана – соответственно 19,54/9,00 и 21,22/12,29 мм рт. ст. ($p<0,05$ для обоих показателей). Снижение центрального АД было одинаково эффективным и не зависело от времени приема препаратов. Снижение центрального САД на фоне приема олмесартана составило через 3 мес приема в вечерние часы – 18,34 мм рт. ст., в утренние часы – 15,22 мм рт. ст., на фоне приема азилсартана – соответственно 15,59 и 19,24 мм рт. ст., на фоне приема телмисартана – соответственно 12,00 и 18,00 мм рт. ст. Достижение целевого офисного АД при приеме олмесартана наблюдалось у 77,50 % пациентов, на фоне приема азилсартана – у 78,05 % пациентов и при приеме телмисартана – у 78,57 % пациентов. Прием олмесартана, азилсартана и телмисартана статистически значимо не влиял на циркадность АД.

Выводы. Применение олмесартана, азилсартана и телмисартана одинаково эффективно снижало офисное и центральное АД при приеме как в утренние, так и в вечерние часы, и не имело статистически значимого влияния на изменения циркадности АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронотерапия, циркадный ритм, вечерний прием, утренний прием.

Impact of angiotensin II receptor blockers on changes in office, central blood pressure and circadian blood pressure in relation to morning or evening reception

O.L. Rekovets, Y.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, G.F. Primak

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

The aim – to evaluate the effect of angiotensin II receptor blockers – olmesartan, azilsartan and telmisartan – taken in the morning or evening hours, on office, central blood pressure under daily monitoring and to assess circadian blood pressure.

Materials and methods. The study included 126 patients with mild to moderate hypertension that were selected to compare the effect of drug pharmacotherapy with angiotensin II receptor blockers – olmesartan, azilsartan and telmisartan on morning and evening hours. Patients were distributed into 6 groups: 1st group 20 patients taking olmesartan 20–40 mg in the morning, 2nd group – 20 patients taking olmesartan 20–40 mg in the evening hours, 3rd – 21 patients taking azilsartan 40–80 mg in the morning, 4th – 20 patients taking azilsartan 40–80 mg in the evening, 5th – 22 patients taking telmisartan 40–80 mg in the morning, 6th – patients taking telmisartan 40–80 mg in the evening. Patients underwent primary and re-examination followed 3 months of the therapy.

Results and discussion. Lowering of office SBP/DBP in the olmesartan intake group in the evening hours was – 20.95/13.50 mm Hg ($p<0.05$), and when taken in the morning hours – 19.40/8.95 mm Hg ($p<0.05$). In the group of

azilsartan therapy, the lowering of office SBP/DBP in the evening hours was 21.10/11.50 mm Hg ($p<0.05$), and taken in the morning hours – 20.05/12.23 mm Hg ($p<0.05$). In the telmisartan intake group, the lowering of office SBP/DBP during in the evening was 19.54/9.00 mm Hg ($p<0.05$), and taken in the morning hours – 21.22/12.29 mm Hg ($p<0.05$). Lowering of central blood pressure was equally effective and did not depend on the time of taking the drugs. Lowering of central SBP with olmesartan intake was 3 months after administration in the evening hours – 18.34 mm Hg, in the morning – 15.22 mm Hg, while taking azilsartan – respectively 15.59 and 19.24 mm Hg, while taking telmisartan – respectively 12.00 and 18.00 mm Hg. Reaching of the target office blood pressure with olmesartan therapy was observed in 77.50 % of patients, with azilsartan in 78.05 % of patients, and with telmisartan in 78.57 % of patients. The intake of olmesartan, azilsartan and telmisartan did not statistically significantly affect the circadian blood pressure.

Conclusions. The use of olmesartan, azilsartan and telmisartan equally effectively lowered office and central blood pressure when taken both in the morning and evening hours, and did not have a statistically significant effect on changes in blood circadian pressure.

Key words: arterial hypertension, chronotherapy, circadian rhythm, evening taken, morning taken.

Предиктори довгострокового клінічного прогнозу в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Л.Г. Воронков, К.В. Войцеховська, С.В. Федьків,
Т.І. Гавриленко, В.І. Коваль

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

Мета роботи – визначити прогностичні фактори розвитку несприятливих серцево-судинних подій (смерті та госпіталізації) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\leq 35\%$ при довгостроковому спостереженні.

Матеріали і методи. Обстежено 120 гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН, віком 18–75 років, II–IV функціональних класів за NYHA, з ФВЛШ $\leq 35\%$. За допомогою множинної логістичної регресії за методом Кокса аналізували незалежні фактори, що впливають на довгостроковий прогноз пацієнтів із ХСН.

Результати та обговорення. За період спостереження із 120 обстежуваних 61 пацієнт досяг комбінованої критичної точки (ККТ). В уніваріантній регресійній моделі предикторами досягнення ККТ виявилися функціональний клас за NYHA, втрата маси тіла за останні 6 місяців $\geq 6\%$, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, наявність у пацієнта інфаркту міокарда в анамнезі та стенокардії, анемія, кількість госпіталізацій за останній рік та параметри, що відображають функціональний стан пацієнта (дистанція 6-хвилинної ходьби, кількість розгинань нижньої кінцівки). Ризик розвитку ККТ статистично значуще вищий у пацієнтів із меншими значеннями індексу маси тіла, окружності плеча напруженої та ненапруженої руки, стегна, товщини шкірно-жирової складки над біцепсом і трицепсом, розрахункової частки жирової маси тіла. Предикторами досягнення ККТ є вищі рівні сечової кислоти і С-реактивного білка. Ехокардіографічними предикторами настання ККТ виявилися ФВЛШ, розмір лівого передсердя, показник TAPSE, а також його співвідношення до систолічного тиску в легеневій артерії, індекс кінцеводіастолічного тиску в лівому шлуночку. Також ризик досягнення ККТ є більшим при менших значеннях показника потокозалежної вазодилатації плечової артерії (ПЗВД ПА). Незалежними предикторами настання ККТ виявилися окружність плеча ненапруженої руки, рівень С-реактивного білка у крові і показник ПЗВД ПА. При аналізі показників у 77 пацієнтів, яким була проведена денситометрія, виявлено, що на досягнення ККТ впливають показник E/E' , індекс м'язової тканини кінцівок, індекс жирової маси і відношення жирової маси до зросту. При мультivarіантному аналізі з урахуванням показників денситометрії незалежними предикторами настання ККТ виявилися розмір лівого передсердя, індекс м'язової маси кінцівок, показник ПЗВД ПА і наявність інфаркту міокарда в анамнезі.

Висновки. Незалежними предикторами досягнення ККТ пацієнтами з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ є наявність інфаркту міокарда в анамнезі, менші показники окружності плеча ненапруженої руки, індексу м'язової маси кінцівок, потокозалежної вазодилататорної відповіді, вищі рівні С-реактивного білка, розміри лівого передсердя.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, втрата маси тіла, кахектичний процес.

Войцеховська Катерина Віталіївна,
аспірант відділу серцевої недостатності
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: e_voitsekhovskaya@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 4 жовтня 2019 р.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є глобальною проблемою охорони здоров'я: на неї страждає близько 26 млн людей у всьому світі [24]. Попри успіхи медикаментозної терапії, прогноз при цьому захворюванні залишається вкрай несприятливим [13]. Смертність хворих із ХСН у 4–8 разів вища, ніж у загальній популяції осіб того ж віку. Середня 5-річна смертність становить 65 % для чоловіків і 47 % для жінок [24], серед хворих з тяжкими стадіями ХСН смертність за один рік сягає 50 % [6]. Вивчення предикторів виживання хворих з ХСН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) становить великий інтерес для дослідників, який визначається необхідністю розроблення заходів спрямованого впливу на конкретні ланки патогенезу ХСН, а також для вдосконалення критеріїв індивідуального прогнозування клінічного перебігу цього синдрому в таких пацієнтів. Прогресування серцевої недостатності (СН) супроводжується зміною компонентного складу тіла, а саме – зниженням маси скелетних м'язів і їх структурно-функціональними порушеннями, зменшенням жирової маси [18]. Проведені раніше дослідження демонстрували зв'язок втрати маси тіла з виживанням пацієнтів із ХСН [23], проте в кожному з них було використано обмежену кількість параметрів, що характеризують зазначений феномен. З огляду на це актуальним для клініцистів є вивчення особливостей перебігу ХСН зі зниженою ФВЛШ, пошук клінічних, антропометричних, лабораторних, гемодинамічних і рентгенологічних прогностичних факторів.

Мета роботи – визначити прогностичні фактори розвитку несприятливих серцево-судинних подій (смерті та госпіталізації) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 35 % при довгостроковому спостереженні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 120 гемодинамічно стабільних пацієнтів із ХСН (97 чоловіків, 23 жінки), віком 18–75 років (у середньому $(60,95 \pm 0,86)$ року), II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, з ФВЛШ ≤ 35 % (у середньому $(26,76 \pm 0,59)$ %), які спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 2014 до 2019 р. Серед досліджуваних переважали чоловіки – 80,8 % ($n=97$). Етіологічним фактором розвитку ХСН були ішемічна хвороба серця ($n=104$) або дилатаційна кардіоміопатія ($n=15$). Супутню артеріальну гіпертензію в анамнезі мали 102 досліджу-

ваних, цукровий діабет – 34 пацієнти. Більше половини (57,5 %) пацієнтів мали постійну або персистентну форму фібриляції передсердь. Інфаркт міокарда в анамнезі мали 49 осіб.

У дослідження не залучали хворих віком понад 75 років, з навмисною втратою маси тіла, набутими і природженими вадами серця, захворюваннями шлунково-кишкового тракту в стадії загострення, які обмежують можливість прийому їжі або характеризуються синдромом мальабсорбції, гіпо- та гіпертиреозом, інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії давністю до 3 місяців, запальними та рестриктивними ураженнями серця, інсулінозалежним цукровим діабетом, хронічним легеневим серцем, хронічною нирковою недостатністю V стадії, термінальною стадією печінкової недостатності, бронхіальною астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень у стадії загострення, онкологічними та інфекційними захворюваннями.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження, спеціальних інструментальних і лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів і відповідними рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1, 21]. Пацієнтів залучали в дослідження у стані клінічної компенсації. Протокол дослідження був схвалений етичним комітетом ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. У всіх учасників було отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Протокол обов'язкового обстеження передбачав електрокардіографію, ехокардіографію за стандартною методикою [3], рутинні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні), визначення швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI [27], оцінювання якості життя за допомогою опитувальника MLHFQ (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), оцінювання рівня побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка [2, 10], оцінювання психологічного статусу за шкалою депресії Бека [14] і оцінювання втомлюваності після фізичних навантажень за шкалою DEFS (Dutch Exertion Fatigue Scale) [29]. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне фізикальне обстеження, вимірювання товщини шкірно-жирової складки (ШЖС) у чотирьох точках за допомогою каліметра, розрахунок відсотка жирової тканини з використанням формули Durnin – Womersley [8], вимірювання окружностей плеча ненапруженої та напруженої руки, талії і стегна. Функцію вазодилатації ендотелію

(потокозалежної вазодилатації – ПЗВД) оцінювали ультрасонографічним методом за допомогою проби з реактивною гіперемією [5]. Функціональні можливості пацієнтів досліджували за допомогою стандартного тесту з 6-хвилинною ходьбою і стандартизованого тесту з розгинанням нижньої кінцівки [12], за результатами якого оцінювали витримку чотиригодового м'яза стегна. Оцінка компонентного складу тіла проводилася за допомогою подвійно-енергетичної рентгенівської денситометрії з використанням DXA (Hologic, Discovery Wi (S/N 85811) version 13.3); дослідження було проведено 77 пацієнтам. Для об'єктивної оцінки кількості жирової і нежирової м'якої тканини вимірювання були скориговані відносно зросту пацієнта. Також були використані індекси жирової маси і м'язової маси кінцівок, мінеральна щільність кісткової тканини.

Лікування пацієнтів здійснювали згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1, 21], що передбачало призначення діуретиків, β -адреноблокаторів (95,8 %), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сартанів (69,2 %), а також антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (93,3 %).

Для оцінки виживання стан хворих оцінювали методом опитування по телефону.

Статистичне опрацювання інформації здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics (версія 23.0). З метою пошуку предикторів виживання застосовано уніваріантний аналіз з використанням регресії Кокса з визначенням відношення ризиків, 95 % довірчого інтервалу і статистичної значущості. На наступному етапі нашої роботи статистично значущі предиктори виживання ($p < 0,05$) послідовно вводили в модель мультіваріантної регресії Кокса. З багатовимірної моделі вилучали чинники, які при парній кореляції давали високий лінійний коефіцієнт кореляції ($r > 0,7$). Якість багатовимірної логістичної регресії визначали на підставі методу часткової правдоподібності (partial likelihood). Для визначення міри статистичного зв'язку між двома змінними використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена для змінних, які не підкоряються закону Гаусса, і коефіцієнт Пірсона для змінних, які підкоряються закону нормального розподілу. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Дату залучення пацієнта в дослідження вважали початком спостереження. Кінцева точка була комбінованою і визначалася як час до першої госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН або смерті. Максимальний період спостереження становив 48 місяців, середній час до настання комбінованої критичної точки (ККТ) – 9,08 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ

За період спостереження зі 120 обстежуваних 61 пацієнт досяг ККТ. Пацієнти цієї групи статистично значуще не відрізнялися від групи хворих, які не досягли ККТ, за віком, етіологічним фактором СН, наявністю цукрового діабету, фібриляції передсердь, тривалості СН, структурою лікування (а саме – прийомом β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сартанів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів і діуретиків). Водночас у групі досліджуваних, які досягли ККТ, було більше пацієнтів з III–IV ФК за NYHA ($p < 0,001$), зі втратою маси тіла ≥ 6 % за останні 6 місяців ($p < 0,001$), анемією ($p = 0,001$). У цій групі відзначалися нижчі рівні систолічного ($p = 0,01$) і діастолічного артеріального тиску ($p = 0,05$), індексу маси тіла (ІМТ) ($p = 0,013$), окружностей плеча напруженої ($p = 0,001$) і ненапруженої ($p = 0,001$) руки, стегна ($p = 0,015$), товщини ШЖС над біцепсом ($p = 0,047$), трицепсом ($p = 0,002$) і в паховій ділянці ($p = 0,005$), а також розрахованої частки жирової маси тіла ($p = 0,004$). Дані лабораторних досліджень свідчать про нижчі рівні гемоглобіну ($p = 0,029$), відносної кількості лімфоцитів ($p = 0,015$), загального холестерину ($p = 0,008$), альбуміну ($p = 0,026$), а також про вищі рівні інтерлейкіну-6 ($p = 0,050$) у цій групі пацієнтів.

Аналіз структурно-функціональних показників серця виявив у групі пацієнтів, які досягли ККТ, статистично значуще нижчі величини ФВЛШ ($p = 0,036$), більші показники індекс КДО ЛШ ($p = 0,005$) та індекс КСО ЛШ ($p = 0,005$), відношення систолічної екскурсії трикуспідального кільця (TAPSE) до систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) – TAPSE/СТЛА ($p = 0,030$), вищий рівень СТЛА ($p = 0,030$). Також у цих пацієнтів виявлено нижчі функціональні можливості (менші дистанція 6-хвилинної ходьби і кількість розгинань нижньої кінцівки у стандартизованій пробі, більша сума балів за шкалою DEFS). Показник індексу м'язової маси кінцівок наближався до статистично значущої різниці ($p = 0,054$) у бік менших його значень у групі пацієнтів, які досягли ККТ.

При побудові регресійної моделі Кокса було проаналізовано 94 клініко-інструментальних параметри. В уніваріантній регресійній моделі предикторами досягнення ККТ виявилися ФК за NYHA, втрата ≥ 6 % маси тіла за останні 6 місяців, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, наявність у пацієнта інфаркту міокарда в анамнезі та стенокардії, анемія, кількість госпіталізацій за останній рік та параметри, що відображають функціональний стан пацієнта (дистанція 6-хвилинної ходьби, кількість розгинань нижньої кінцівки). Ризик

Таблиця 1

Клінічні та функціональні предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
Втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців	1,195	0,276	18,690	1	3,304	1,922	5,680	<0,001
CAT, мм рт. ст.	-0,027	0,012	4,696	1	0,974	0,951	0,997	0,030
ДАТ, мм рт. ст.	-0,048	0,017	8,587	1	0,953	0,922	0,984	0,003
Стенокардія	0,723	0,261	7,663	1	2,061	1,235	3,439	0,006
ФК за NYHA	0,842	0,209	16,198	1	2,322	1,540	3,499	<0,001
Анемія	1,073	0,283	14,348	1	2,923	1,678	5,091	0,001
ІМ в анамнезі	0,761	0,260	8,571	1	2,139	1,286	3,560	0,003
Кількість госпіталізацій за останній рік	0,287	0,099	8,431	1	1,332	1,098	1,616	0,004
Результати тесту з 6-хвилинною ходьбою	-0,005	0,002	7,049	1	0,995	0,991	0,999	0,008
Результати тесту з розгинанням нижньої кінцівки	-0,048	0,020	5,956	1	0,953	0,917	0,991	0,015
Сума балів якості життя за анкету MLHFQ	0,030	0,009	11,741	1	1,030	1,013	1,048	0,001
Сумма балів за анкету університету Дюка	-0,027	0,011	6,259	1	0,973	0,953	0,994	0,012
Сумма балів за шкалою DEFS	0,032	0,013	6,205	1	1,032	1,007	1,058	0,013

CAT – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ІМ – інфаркт міокарда.

настання ККТ також був вищим при меншій сумі балів за анкету Університету Дюка, а також більшій сумі балів за опитувальником MLHFQ і за шкалою DEFS (табл. 1).

При аналізі антропометричних показників виявлено, що ризик розвитку ККТ статистично значуще вищий при нижчих значеннях ІМТ, окружності плеча напруженої та ненапруженої руки, стегна, товщини ШЖС над біцепсом і трицепсом, розрахункової частки жирової маси тіла (табл. 2).

При аналізі лабораторних показників встановлено, що предикторами досягнення ККТ є нижчі рівні еритроцитів, гемоглобіну, натрію, відносною кількості лімфоцитів, холестерину, а також вищі рівні сечової кислоти і С-реактивного білка (С-РБ). Ехокардіографічними предикторами настання ККТ виявилися ФВЛШ, розмір лівого передсердя (ЛП), показник TAPSE, а також його відношення до СТА, індекс кінцеводіастолічного об'єму (ІКДО) лівого шлуночка (ЛШ). Також ризик досягнення ККТ більший при нижчих зна-

ченнях потокозалежної вазодилаторної відповіді (табл. 3).

За даними покрового мультіваріантного аналізу, предикторами настання ККТ виявилися окружність плеча ненапруженої руки, рівень С-РБ у крові і показник потокозалежної вазодилаторної відповіді плечової артерії (табл. 4).

На наступному етапі нашої роботи було проведено аналіз тих само показників у 77 пацієнтів, доповнений параметрами денситометрії. Варто відзначити, що крім зазначених вище предикторів, на досягнення ККТ впливають показник E/E' , індекс м'язової тканини кінцівок, індекс жирової маси і відношення жирової маси тіла до зросту (табл. 5).

При мультіваріантному аналізі з урахуванням показників денситометрії незалежними предикторами настання ККТ виявилися розмір лівого передсердя, індекс м'язової маси кінцівок, показник потокозалежної вазодилаторної відповіді та наявність інфаркту міокарда в анамнезі (табл. 6).

Таблиця 2

Антропометричні предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
ІМТ, кг/м ²	-0,071	0,027	6,966	1	0,931	0,884	0,982	0,008
Окружність плеча ненапруженої руки	-0,126	0,034	13,518	1	0,882	0,825	0,943	<0,001
Окружність плеча напруженої руки	-0,121	0,031	15,406	1	0,886	0,834	0,941	<0,001
Різниця між окружностями напруженої та ненапруженої руки	-0,230	0,107	4,627	1	0,795	0,645	0,980	0,031
Окружність стегна	-0,085	0,024	12,027	1	0,919	0,876	0,964	0,001
Товщина ШЖС над біцепсом	-0,060	0,029	4,416	1	0,942	0,890	0,996	0,036
Товщина ШЖС над трицепсом	-0,056	0,018	10,062	1	0,945	0,913	0,979	0,002
% ЖМТ за формулою	-0,031	0,014	4,687	1	0,970	0,943	0,997	0,030

ЖМТ – жирова маса тіла.

Таблиця 3

Лабораторні та інструментальні предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
Еритроцити	-0,495	0,202	6,026	1	0,610	0,411	0,905	0,014
Гемоглобін	-0,019	0,008	6,052	1	0,981	0,966	0,996	0,014
Гематокрит	-5,759	2,229	6,674	1	0,003	0,001	0,249	0,010
Лімфоцити %	-0,040	0,017	5,642	1	0,961	0,930	0,993	0,018
Натрій	-0,103	0,041	6,164	1	0,902	0,832	0,979	0,013
Сечова кислота	0,003	0,001	7,045	1	1,003	1,001	1,004	0,008
Холестерин	-0,275	0,127	4,658	1	0,760	0,592	0,975	0,031
С-РБ	0,078	0,026	8,702	1	1,081	1,026	1,138	0,003
ПЗВД	-0,141	0,041	11,667	1	0,868	0,800	0,941	0,001
Розмір ЛП	0,480	0,210	5,209	1	1,616	1,070	2,441	0,022
TAPSE	-0,068	0,032	4,583	1	0,934	0,877	0,994	0,032
TAPSE/СТЛА	-3,776	1,492	6,403	1	0,023	0,001	0,427	0,011
ТЗСЛШ	-1,319	0,665	3,929	1	0,267	0,073	0,985	0,047
ФВЛШ	-0,043	0,020	4,554	1	0,958	0,921	0,996	0,033
ІКДО ЛШ	0,009	0,004	5,068	1	1,009	1,001	1,017	0,024
СТЛА	0,042	0,014	8,845	1	1,043	1,015	1,073	0,003

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка.

Таблиця 4

Предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів із ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами мультivarіантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
Окружність плеча ненапруженої руки	-0,126	0,034	13,518	1	0,882	0,825	0,943	<0,001
С-РБ	0,078	0,026	8,702	1	1,081	1,026	1,138	0,003
ПЗВД	-0,141	0,041	11,667	1	0,868	0,800	0,941	0,001

Таблиця 5

Предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
E/E'	0,065	0,028	5,262	1	1,067	1,010	1,129	0,022
ЖМТ/зріст	-0,006	0,003	4,758	1	0,994	0,989	0,999	0,029
Індекс жирової тканини	-0,092	0,046	4,057	1	0,912	0,834	0,998	0,044
Індекс м'язової маси кінцівок	-0,280	0,124	5,117	1	0,756	0,593	0,963	0,024

E/E' – відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана за даними тканинної доплерографії.

Таблиця 6

Предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами мультivarіантного регресійного аналізу за методом Кокса з урахуванням показників денситометрії

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
ІМ в анамнезі	0,667	0,311	4,596	1	1,947	1,059	3,581	0,032
ПЗВД	-0,135	0,056	5,850	1	0,874	0,783	0,975	0,016
Розмір ЛП	0,731	0,242	9,164	1	2,078	1,294	3,337	0,002
Індекс м'язової маси кінцівок	-0,361	0,142	6,436	1	0,697	0,527	0,921	0,011

ОБГОВОРЕННЯ

У нашому дослідженні виявлено такі клінічно значущі предиктори настання ККТ у пацієнтів з ХСН та ФВЛШ $\leq 35\%$, як втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців, ФК за NYHA, наявність анемії, стенокардії, інфаркту міокарда в анамнезі, кількість госпіталізацій за останній рік, нижчі рівні систолічного і діастолічного артеріального

тиску. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які показали, що втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців асоціюється з менш сприятливим прогнозом у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВЛШ [20]. Саме цей критерій Європейське товариство кардіологів рекомендує розглядати як ознаку кахексії [21], а точніше кахектичного процесу. Слід зазначити, що цей критерій має багато в чому суб'єктивний характер і

може бути неточним, оскільки не завжди можуть бути враховані зміни маси тіла, пов'язані з формуванням затримки рідини в пацієнтів.

Водночас параметрами, що об'єктивно відображають зменшення маси тіла в пацієнтів з ХСН і є пов'язаними з прогнозом, очевидно, можуть виступати такі антропометричні показники: окружність плеча, стегна, товщини ШЖС над біцепсом, трицепсом, розрахункова частка жирової маси тіла.

У результаті виконаного дослідження вдалося встановити роль низки показників, що також можуть прогнозувати настання ККТ у пацієнтів з ХСН, – це результати тесту з 6-хвилинною ходьбою та розгинанням нижньої кінцівки, сума балів за MLHFQ, шкалою DEFS, рівень холестерину, відносна кількість лімфоцитів, ФВЛШ, розмір лівого передсердя, показник TAPSE/СТЛА, ІКДО ЛШ. Серед зазначених показників TAPSE/СТЛА вказує на роль правошлуночкової дисфункції в розвитку несприятливих подій у таких пацієнтів. Відомо, що дисфункція правого шлуночка пов'язана з гіршим прогнозом при СН [4, 17].

Окрім зазначених вище показників, виявилось, що інформативністю щодо довгострокового прогнозу володіють показники імунного запалення (С-РБ), ендотеліальної дисфункції, гіперурикемія. Предиктивну роль зазначених факторів відображає тісний зв'язок слабо інтенсивного імунного запалення, оксидантного стресу (маркером якого є рівень сечової кислоти, що циркулює [22]) та ендотеліальна дисфункція, яка своєю чергою індукується зокрема оксидантним стресом [11]. У нашому дослідженні виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти в крові та показником потокозалежної вазодилаторної відповіді ($r=-0,207$; $p=0,025$). ЕД знижує вазодилаторну складову регуляції периферичного кровоплину, що сприяє активації ядерного фактора транскрипції κB (NF- κB), і в результаті – зниженню синтезу м'язового білка [28]. Непрямим підтвердженням зв'язку вищезазначених прозапальних і прооксидантних механізмів зі зниженням м'язової маси в пацієнтів із ХСН можуть слугувати виявлені кореляційні залежності між показником окружності плеча та рівнем інтерлейкіну-6 ($r=-0,246$; $p=0,019$) та між С-РБ і окружністю плеча ($r=-0,226$; $p=0,014$) і стегна ($r=-0,3084$ $p=0,001$).

Наше дослідження продемонструвало прогностичне значення певних показників денситометрії – індексу м'язової маси кінцівок, індексу жирової маси тіла та співвідношення жирової маси тіла до зросту, які є найбільш об'єктивними параметрами, що характеризують компонентний склад тіла [25]. Незалежний предиктор настання ККТ – індекс

м'язової маси кінцівок – вказує на переважну роль втрати м'язової маси у формуванні кахектичного стану. Непрямим підтвердженням клінічної ролі втрати м'язової маси пацієнтів з ХСН можуть бути отримані нами прямі статистично значущі кореляційні зв'язки між показником індексу м'язової маси кінцівок та тривалістю дистанції 6-хвилинної ходьби ($r=0,327$; $p=0,025$) і величиною індексу фізичної активності ($r=0,306$; $p=0,007$), а також асоціація з якістю їх життя за Міннесотським опитувальником ($r=-0,370$; $p=0,001$).

Відомо, що прозапальні цитокіни, які активуються при ХСН, стимулюють катаболічні процеси та апоптоз міоцитів скелетних м'язів [16]. Це відображає кореляційний зв'язок між індексом м'язової маси кінцівок та С-РБ ($r=-0,245$, $p=0,034$). Механізм втрати жирової маси при ХСН вивчено недостатньо. Відомо, що в цьому процесі беруть участь натрійуретичний пептид, цитокіни, катехоламіни. Встановлено, що натрійуретичні пептиди підвищують секрецію адипонектину, при цьому рівні в плазмі останнього зворотно корелюють з ІМТ та відсотком жирової маси [9]. Також відомо, що передсердний натрійуретичний пептид сприяє ліполізу жирової тканини [19] за допомогою активації гормонально-чутливої ліпази [26] і підвищує рівень вільних жирних кислот, що циркулюють і окиснення ліпідів [7]. У дослідженні С. Lavie та співавторів було продемонстровано, що жирова маса є сильним і незалежним предиктором виживання [15].

Дані нашої роботи вказують на доцільність більш поглибленого вивчення прогностичної ролі різних антропометричних параметрів у пацієнтів з ХСН.

ВИСНОВКИ

1. За даними уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса, клінічними предикторами настання комбінованої кінцевої точки в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ виявилися втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців, функціональний клас за NYHA, наявність анемії, стенокардії, інфаркт міокарда в анамнезі, кількість госпіталізацій за останній рік, нижчі рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску.

2. Ризик настання комбінованої кінцевої точки пов'язаний з нижчим індексом маси тіла і розрахованим відсотком жирової маси тіла, меншими окружностями плеча, стегна, показниками товщини шкірно-жирової складки над біцепсом, трицепсом, меншими показниками індексів м'язової маси кінцівок і жирової маси, а також співвідношенням жирової маси до зросту.

3. Ризик настання комбінованої кінцевої точки асоційований з нижчими показниками гемоглобіну, еритроцитів, відносної кількості лімфоцитів, холестерину, натрію, і вищими рівнями С-реактивного білка і сечової кислоти. Ризик настання комбінованої кінцевої точки також вищий при більших розмірах лівого передсердя, показниках індексу кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка і систолічного тиску в легеневій артерії, менших показниках фракції викиду лівого шлуночка, показника TAPSE і відношення TAPSE до систолічного тиску в легеневій артерії.

4. Предикторами настання комбінованої кінцевої точки є показник потокозалежної вазодила-

таторної відповіді, результати тесту з 6-хвилинною ходьбою і з розгинанням нижньої кінцівки, суми балів за анкетами MLHFQ, Університету Дюка і DEFS.

5. За даними мультिवаріантного регресійного аналізу за методом Кокса, предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ є наявність інфаркту міокарда в анамнезі, менші показники окружності плеча ненапруженої руки, індексу м'язової маси кінцівок, потокозалежної вазодилаторної відповіді, вищі рівні С-реактивного білка, розміри лівого передсердя.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Л.В.; збір матеріалу – К.В., В.К.; формування бази даних, статистичне опрацювання, написання статті – К.В.; координування клінічного дослідження – С.Ф.; редактування – Л.В., С.Ф., Т.Г.

Література

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Укр. кардіол журнал.– 2018.– № 3.– С. 11–59.
2. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність.– 2010.– № 2.– С. 12–16.
3. Коваленко В.М., Іванів Ю.А. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики асоціації кардіологів України і Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / За ред. В.М. Коваленка та ін.– К., 2015.
4. Akintunde A.A. Right ventricular function in patients with heart failure in a cardiac clinic in Southwest Nigeria // Niger. Med. J.– 2017.– Vol. 58 (1).– P. 7–12. doi: 10.4103/0300-1652.218411.
5. Alem M.M. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: assessment, findings, significance, and potential therapeutic target // Int. J. Mol. Sci.– 2019.– Vol. 20.– P. 3198. doi:10.3390/ijms20133198.
6. Bytçi I., Bajraktari G. Mortality in heart failure patients // Anatol. J. Cardiol.– 2015.– Vol. 15 (1).– P. 63–68. doi: 10.5152/akd.2014.5731.
7. Cannone V., Cabassi A., Volpi R. et al. Atrial Natriuretic Peptide: A Molecular Target of Novel Therapeutic Approaches to Cardio-Metabolic Disease // Int. J. Mol. Sci.– 2019.– Vol. 20 (13).– P. 3265. doi: 10.3390/ijms20133265.
8. Durnin J.V., G.A., Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness, measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years // Brit. J. Nutrition.– 1974.– Vol. 32.– P. 77–97. doi: 10.1079/BJN19740060.
9. Gariballa S., Alkaabi J., Yasin J. et al. Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss // BMC Endocr. Disord.– 2019.– Vol. 19.– P. 55. doi: 10.1186/s12902-019-0386-z.
10. Grodin J.L., Hammadah M., Fan Y. et al. Prognostic value of estimating functional capacity with the use of the duke activity status index in stable patients with chronic heart failure // J. Card. Fail.– 2015.– Vol. 21 (1).– P. 44–50. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.08.013.
11. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // Circ. J.– 2009.– Vol. 73 (3).– P. 411–418. doi: 10.1253/circj.cj-08-1102.
12. Hislop H., Avers D., Brown M. Daniels and Worthingham's Muscle Testing: Techniques of Manual Examination.– 2013.– 9e 1st Edition.
13. Jones N.R., Hobbs F.R. et al. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature // BJGP Open.– 2017.– Vol. 1 (3).– P. bjgpopen17X101013. doi:10.3399/bjgpopen17X101013.
14. Lahlou-Laforêt K., Ledru F., Niarra R. et al. Validity of Beck Depression Inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure patients // J. Affective Disorders.– 2015.– Vol. 184.– P. 256–260. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.056.
15. Lavie C., Milani R., Ventura H. Body Composition and Heart Failure Prevalence and Prognosis: Getting to the Fat of the Matter in the «Obesity Paradox» // Mayo Clin. Proc.– 2010.– Vol. 85 (7).– P. 605–608. doi: 10.4065/mcp.2010.0333.
16. Lavine K.J., Sierra O.L. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure // Heart Fail Rev.– 2017.– Vol. 22 (2).– P. 179–189. doi: 10.1007/s10741-016-9593-0.
17. Melenovsky V., Kotrc M., Borlaug B.A. et al. Relationships Between Right Ventricular Function, Body Composition, and Prognosis in Advanced Heart Failure // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2013.– Vol. 62 (18).– P. 1660–1670. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.046.
18. Okoshi M., Romeiro F., Martinez P. et al. Cardiac cachexia and muscle wasting: definition, pathophysiology, and clinical consequences // Research. Reports. Clin. Cardiology.– 2014.– Vol. 5.– P. 319–326. doi: 10.2147/RRCC.S41513.
19. Palmer B.F., Clegg D.J. An Emerging Role of Natriuretic

- Peptides: Igniting the Fat Furnace to Fuel and Warm the Heart // *Mayo Clin. Proc.*– 2015.– Vol. 90 (12).– P. 1666–1678. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.08.006.
20. Pocock S.J., McMurray J.J., Dobson J. et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29 (21).– P. 2641–2650. doi: 10.1093/eurheartj/ehn420.
21. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 20–29. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
22. Romuk E., Wojciechowska C. et al. Comparison of Oxidative Stress Parameters in Heart Failure Patients Depending on Ischaemic or Nonischaemic Aetiology // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*– 2019.– ArticleID 7156038.– P. 13 doi: 10.1155/2019/7156038.
23. Rossignol P., Masson S., Barlera S. et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials // *Eur. J. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 17 (4).– P. 424–433. doi: 10.1002/ejhf.240.
24. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure // *Card Fail Rev.*– 2017.– Vol. 3 (1).– P. 7–11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
25. Shepherd J.A., Ng B.K., Sommer M.J. et al. Body Composition by DXA. Bone.– 2017.– Vol. 104.– P. 101–105. doi: 10.1016/j.bone.2017.06.010.
26. Smith J., Fahrenkrug J. et al. Diurnal gene expression of lipolytic natriuretic peptide receptors in white adipose tissue // *Endocrine Connections.*– 2015.– Vol. 4(4).– P. 206–214. doi: 10.1530/EC-15-0074.
27. Stevens L., Coresh J., Greene T. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate // *New Engl. J. Med.*– 2006.– Vol. 354.– P. 2473–2483. doi: 10.1056/NEJMra054415.
28. Thoma A., Lightfoot A.P. NF- κ B and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy // *Adv. Exp. Med. Biol.*– 2018.– Vol. 1088.– P. 267–279. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_12.
29. Tiesinga L., Dassen T., Halfens R. DUFFS and DEFS: development, reliability and validity of the Dutch Fatigue Scale and the Dutch Exertion Fatigue Scale // *Int. J. Nurs. Stud.*– 1998.– Vol. 35 (1-2).– P. 115–123. doi: 10.1016/s0020-7489(98)00005-4.

Предикторы долгосрочного клинического прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Л.Г. Воронков, К.В. Войцеховская, С.В. Федькив, Т.И. Гавриленко, В.И. Коваль

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

Цель работы – определить прогностические факторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерти и госпитализации) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 35 % при долгосрочном наблюдении.

Материалы и методы. Обследовано 120 гемодинамически стабильных пациентов с ХСН, в возрасте 18–75 лет, II–IV функциональных классов по NYHA, с ФВЛЖ ≤ 35 %. С помощью множественной логистической регрессии по методу Кокса анализировали независимые факторы, влияющие на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения из 120 обследуемых 61 пациент достиг комбинированной критической точки (ККТ). В унивариантной регрессионной модели предикторами достижения ККТ оказались функциональный класс по NYHA, потеря ≥ 6 % массы тела за последние 6 месяцев, систолическое и диастолическое артериальное давление, наличие у пациента инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии, анемия, количество госпитализаций за последний год и параметры, отражающие функциональное состояние пациента (дистанция 6-минутной ходьбы, количество разгибаний нижней конечности). Риск развития ККТ статистически значимо выше при более низких значениях индекса массы тела, окружности плеча напряженной и ненапряженной руки, бедра, толщины кожно-жировой складки над бицепсом и трицепсом, расчетной доли жировой массы тела. Предикторами достижения ККТ являются более высокие уровни мочевой кислоты и С-реактивного белка. Эхокардиографическими предикторами наступления ККТ оказались ФВЛЖ, размер левого предсердия, показатель TAPSE, а также его соотношение к систолическому давлению в легочной артерии, индекс конечнодиастолического давления в левом желудочке. Также риск достижения ККТ является большим при более низких значениях потокозависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД ПА). Независимыми предикторами наступления ККТ оказались окружность плеча ненапряженной руки, уровень С-реактивного белка в крови и показатель ПЗВД ПА. При анализе показателей у 77 пациентов, которым была проведена денситометрия, выявлено, что на достижение ККТ влияют показатель E/E' , индекс мышечной ткани конечностей, индекс жировой массы и соотношение жировой массы к росту. При мультивариантном анализе с учетом показателей денситометрии независимыми предикторами наступления ККТ оказались размер левого предсердия, индекс мышечной массы конечностей, показатель ПЗВД ПА и наличие инфаркта миокарда в анамнезе.

Выводы. Независимыми предикторами достижения ККТ пациентов с ХСН и ФВЛЖ ≤ 35 % являются наличие инфаркта миокарда в анамнезе, меньшие показатели окружности плеча ненапряженной руки, индекса мышечной массы конечностей, потокозависимого вазодилататорного ответа, более высокие уровни С-реактивного белка, размеры левого предсердия.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, потеря массы тела, хахектический процесс.

Long-term clinical prognosis predictors in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction**L.G. Voronkov, K.V. Voitsekhovska, S.V. Fedkiv, T.I. Gavrilenko, V.I. Koval**

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

The aim – to identify prognostic factors for the development of adverse cardiovascular events (death and hospitalization) in patients with chronic heart failure (CHF) and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ after long-term observation.

Materials and methods. 120 stable patients with CHF, aged 18–75, II–IV functional classes according to NYHA, with LVEF $\leq 35\%$ were examined. Using multiple logistic regression according to the Cox method, we analyzed independent factors that affect the long-term prognosis of patients with heart failure.

Results and discussion. During the observation period, out of 120 patients, 61 patients reached combined critical point (CCP). In the univariate regression model, predictors of CCP reaching were NYHA functional class, weight loss of $\geq 6\%$ over the past 6 months, systolic and diastolic blood pressure, patient's history of myocardial infarction, angina pectoris, anemia, number of hospitalizations over the past year and parameters reflecting the functional state of the patient (6-minute walk distance, number of extensions of the lower limb). The risk of CCP developing is significantly higher in patients with lower body mass index, shoulder circumference of a tense and unstressed arm, hip, thickness of the skin-fat fold over biceps and triceps, estimated percentage of body fat. Predictors CCP reaching are higher levels of uric acid and C-reactive protein. Echocardiographic predictors of CCP onset were LVEF, size of the left atrium, TAPSE score, as well as its ratio to systolic pressure in the pulmonary artery, index of final diastolic pressure in the left ventricle. Also, the risk of CCP reaching is greater at lower values of the flow-dependent vasodilator response. Independent predictors of CCP onset were the circumference of the shoulder of an unstressed arm, the level of C-reactive protein in the blood, and the rate of flow-dependent vasodilator response. When analyzing the indices in 77 patients, who underwent densitometry, it was revealed that the E/E' index, the index of muscle tissue of the extremities, the index of fat mass, and the ratio of fat mass to growth affect CCP reaching. In a multivariate analysis, taking into account densitometry indices, independent predictors of CCP onset were the size of the left atrium, the index of muscle mass of the extremities, the rate of flow-dependent vasodilator response and the presence of myocardial infarction in anamnesis.

Conclusions. Independent predictors of CCP reaching in patients with CHF and LVEF $\leq 35\%$ are myocardial infarction in anamnesis, lower arm circumference of the arm, limb muscle mass index, flow-dependent vasodilator response, higher levels of C-reactive protein, sizes of the left atrium.

Key words: chronic heart failure, weight loss, cachectic process.

УДК 616.124:[616.12-008.331.1-06:616.441-441-008.64]
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.4352>

Особливості структурного і функціонального ремоделювання лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім гіпотиреозом

В.Й. Целуйко¹, Л.М. Яковлева¹, Д.А. Корчагіна^{1,2}

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», Харків

Мета роботи – дослідити особливості структурного та функціонального ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) за наявності гіпотиреозу і визначити клініко-анемнестичні та лабораторні чинники, пов'язані з їх розвитком.

Матеріали і методи. У дослідження ввійшли 50 хворих на АГ з коморбідним гіпотиреозом. Залежно від рівня тиреотропного гормону в сироватці крові хворих розподілили на дві групи: 25 пацієнтів з компенсованим гіпотиреозом та 25 пацієнтів з декомпенсованим гіпотиреозом. Контрольну групу становили 30 пацієнтів з АГ, у яких була заперечена патологія щитоподібної залози. Проведено порівняння основних показників ехокардіографічного дослідження міокарда залежно від компенсації гіпотиреозу, а також оцінювання показників трансмітрального діастолічного кровоплину. Здійснено регресійний аналіз для виявлення зв'язку клініко-анамнестичних факторів та ехокардіографічних показників з розвитком діастолічної дисфункції за Е/А. Вивчено показники центральної гемодинаміки для оцінювання скоротливої функції міокарда.

Результати та обговорення. У пацієнтів з гіпотиреозом обох груп кінцевосистолічний та ударний об'єм статистично значуще перевищували ці показники в пацієнтів контрольної групи. Середнє значення фракції викиду ЛШ було статистично значуще меншим, ніж у контрольній групі ($p=0,004$). Маса міокарда ЛШ у хворих з гіпотиреозом була статистично значуще більшою, ніж у пацієнтів контрольної групи. Доведено, що у хворих, у яких при залученні в дослідження був діагностований декомпенсований гіпотиреоз, середнє значення відношення розміру лівого передсердя до зросту в степені 2,7 було статистично значуще вищим, ніж у пацієнтів контрольної групи ($p=0,01$), тоді як середнє значення відношення розміру лівого передсердя до площі поверхні тіла не мало статистично значущих відмінностей між групами. Встановлено, що в обох групах пацієнтів з гіпотиреозом частка хворих з діастолічною дисфункцією, у яких відношення Е/А становило менше 1,0, була більшою, ніж у контрольній групі ($p=0,01$ та $p=0,03$ відповідно). Встановлені незалежні чинники розвитку діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на АГ за наявності гіпотиреозу.

Висновки. За наявності декомпенсованого гіпотиреозу у хворих на АГ, як з ожирінням, так і з нормальним індексом маси тіла, індекс маси міокарда ЛШ був статистично значуще вищим порівняно з пацієнтами контрольної групи. Незалежно від компенсації тиреоїдного стану, у хворих на АГ фракція викиду була статистично значуще нижчою. За даними регресійного аналізу, незалежними чинниками розвитку діастолічної дисфункції у хворих на АГ з гіпотиреозом з індексом маси тіла ≥ 30 кг/м² є індекс маси міокарда лівого шлуночка, визначений за зростом у степені 2,7, рівень загального холестерину та з тенденцією до статистичної значущості – рівень офісного систолічного артеріального тиску і тривалість замісної гормональної терапії з приводу гіпотиреозу; з індексом маси тіла < 30 кг/м² – вік та індекс лівого передсердя, визначений за площею поверхні тіла. Для хворих на АГ зі зниженою функцією щитоподібної залози характерно порушення розслаблення міокарда ЛШ, про що свідчать більша питома вага хворих зі зниженням Е/А менше 0,8 серед цих пацієнтів.

Ключові слова: ремоделювання міокарда, діастолічна дисфункція, артеріальна гіпертензія, гіпотиреоз.

Корчагіна Дар'я Анатоліївна, аспірант кафедри кардіології та функціональної діагностики ХМАПО
E-mail: korchagina.daria@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 26 березня 2019 р.

Гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) з розвитком функціонального, а в подальшому і структурного ремоделювання камер серця з клінічними виявами синдрому хронічної серцевої недостатності, потенційно може розвинутися в кожного пацієнта з артеріальною гіпертензією (АГ) при тривало підвищеному артеріальному тиску (АТ) [16, 21]. Наявність гіпертрофії ЛШ при АГ є самостійним і незалежним чинником, який асоціюється з розвитком серцево-судинних ускладнень і смертності [18, 14].

Зміни функції щитоподібної залози при гіпотиреозі впливають на функціональний стан міокарда як унаслідок зниження чутливості до катехоламінів і наступного зменшення ударного і хвилинного об'ємів та збільшення загального периферичного опору, так і зменшення діастолічного розслаблення, а в подальшому і скоротливості міокарда внаслідок інтерстиціального мукоїдного набряку, що обумовлює можливість раннього розвитку серцевої недостатності [6, 8, 13, 15]. В інших, насамперед експериментальних, дослідженнях затримку розслаблення в діастолу і зниження систолічного скорочення міокарда пов'язують зі зниженням рівня мРНКCa²⁺-АТФази, які підпорядковуються дії тиреоїдних гормонів [7]. Досі остаточно невирішеним залишається питання, чи впливає компенсація тиреоїдного стану на поліпшення функціонального та структурного стану міокарда, або ці зміни не залежать від рівня гормонів щитоподібної залози.

Мета роботи – дослідити особливості структурного і функціонального ремоделювання лівого шлуночка хворих на артеріальну гіпертензію за наявності гіпотиреозу й визначити клініко-анамнестичні та лабораторні чинники, пов'язані з їх розвитком.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

До дослідження увійшли 50 хворих на АГ, у яких при обстеженні в період 2017–2018 рр. в Інституті проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України був діагностований або підтверджений гіпотиреоз. Критеріями залучення в дослідження були: вік понад 18 років; рівень тиреотропного гормону (ТТГ) > 4,4 мМО/л у сироватці крові та/або прийом замісної гормональної терапії з приводу гіпотиреозу.

Критеріями виключення були цукровий діабет, вади серця, фракція викиду (ФВ) ЛШ ≤ 40 %, швидкість клубочкової фільтрації ≤ 30 мл/хв та наявність онкопатології. Відповідно до Гельсінської декларації всі пацієнти були інформовані про цілі й методи цього клінічного дослідження і дали

згоду на участь у ньому. Стадію, ступінь та ризик АГ визначали відповідно до рекомендацій Європейського товариства фахівців з гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) 2018 р. [21]. Діагноз гіпотиреозу був встановлений згідно з рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської тиреоїдної асоціації з діагностики та лікування гіпотиреозу в дорослих (2012) [11]. Скринінг на дисліпідемії проводили згідно з рекомендаціями з дисліпідемій Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства з атеросклерозу (ESC/EAS) 2016 р. [9].

Компенсацію гіпотиреозу оцінювали за рівнем ТТГ, критерієм компенсації вважали рівень ТТГ ≤ 4,4 мМО/л. Кожен пацієнт був обстежений та консультований ендокринологом і кардіологом. Обстеження хворих здійснювали після призначення або корекції антигіпертензивної терапії та замісної гормональної терапії з приводу гіпотиреозу.

Контрольну групу становили 30 пацієнтів з АГ, у яких при обстеженні в поліклініці Інституту проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України була заперечена патологія щитоподібної залози. За основними клініко-анамнестичними показниками група хворих на АГ у поєднанні з гіпотиреозом та контрольна група статистично значуще не відрізнялися (табл. 1).

Комплекс обстеження складався із загальноклінічних та інструментальних методів. Офісний АТ вимірювали тричі з інтервалом 2 хв та обчислювали середнє арифметичне для систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ. Визначали рівень креатиніну і показників ліпідного обміну: рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, рівень тригліцеридів та коефіцієнт атерогенності. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою СКД-ЕРІ.

Ехокардіографічне дослідження виконували на апараті UltimaРА SS (Україна) згідно зі стандартами Американської асоціації фахівців з ехокардіографії, з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц [14]. Оцінювали структурні параметри серця: передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), кінцевосистолічний розмір (КСР), кінцеводіастолічний розмір (КДР), товщину задньої стінки ЛШ у діастолу, товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу, кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний (КДО) об'єм ЛШ, ФВ за Тейхольцом, ударний об'єм (УО) ЛШ, масу міокарда ЛШ. Щоб оцінити процес ремоделювання ЛШ, розраховували індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) як відношення маси міокарда до площі поверхні тіла. Для оцінювання діастолічної функції ЛШ використовували результа-

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності гіпотиреозу

Показник	Хворі з гіпотиреозом (n=50)	Контрольна група (n=30)
Середній вік, роки	56,35±9,32	56,23±7,64
Жінки	45 (90 %)	24 (80 %)
ІМТ, кг/м ²	29,95±6,20	28,85±3,79
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	22 (44 %)	13 (43,3 %)
Куріння	2 (4,0 %)	1 (3,3 %)
Дисліпідемія ¹	31 (62 %)	15 (60 %)
Тривалість АГ, роки	9,56±6,64	8,87±4,45
Тривалість гіпотиреозу, роки	9,41±5,75	–
Автоімунний тиреоїдит	29 (57,1 %)	–
Післяопераційний гіпотиреоз	21 (42,9 %)	–
АГ		
1-ї стадії	7 (14 %)	2 (6,7 %)
2-ї стадії	40 (80 %)	25 (83,3 %)
3-ї стадії	3 (6 %)	3 (10 %)
АГ		
1-го ступеня	11 (22 %)	5 (16,7 %)
2-го ступеня	34 (68 %)	20 (66,6 %)
3-го ступеня	5 (10 %)	5 (16,7 %)
Ризик АГ		
2-го ступеня	14 (28 %)	5 (16,7 %)
3-го ступеня	33 (66 %)	22 (73,3 %)
4-го ступеня	3 (6 %)	3 (10 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±σ). ¹ Критерії дисліпідемії: рівень загального холестерину > 5,0 ммоль/л, та/або ліпопротеїнів низької щільності > 3 ммоль/л, та/або тригліцеридів > 1,7 ммоль/л. ІМТ – індекс маси тіла.

ти вимірювань трансмітрального кровоплину: швидкості піку раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), розрахунок відношення швидкостей Е/А [14, 18].

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 13.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки були представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±σ). Статистичну значущість результатів оцінювали за t-критерієм

Стюдента для залежних і незалежних вибірок. У разі розподілу даних, що відрізнявся від нормального, їх подавали у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (перший – третій квартилі) і використовували критерій Манна – Уїтні. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % (p<0,05). Оцінку значущості відмінності частот розраховували за допомогою критерію χ^2 Пірсона.

Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками та порівняння відносного внеску кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної проводили багатофакторний регресійний аналіз і розраховували стандартизований регресійний коефіцієнт β та звичайний регресійний коефіцієнт В. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при p<0,05. Був застосований ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC), чутливості та специфічності, а також порогової точки або точки відсічення. Якість моделі вважали відмінною при значенні AUC 0,9–1,0; дуже доброю – при значенні 0,8–0,9; доброю – при значенні 0,7–0,8; середньою – при значенні 0,6–0,7; незадовільною – при значенні < 0,6.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від рівня ТТГ хворі на АГ з гіпотиреозом були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 25 пацієнтів з компенсованим гіпотиреозом (з рівнем ТТГ ≤ 4,4 мМО/л), до II групи – 25 хворих з декомпенованим гіпотиреозом (з рівнем ТТГ > 4,4 мМО/л).

Обстеження хворих здійснювали після призначення або корекції антигіпертензивної терапії та досягнення цільового рівня офісного САТ. Хворим призначали фіксовану подвійну комбіновану антигіпертензивну терапію (рис. 1), якщо цільового рівня не досягали, переводили на фіксовану потрійну антигіпертензивну терапію.

Частка хворих з дисліпідемією у II групі була статистично значущо більшою, ніж у I (p<0,05) та контрольній (p<0,05). За іншими клініко-анамнестичними показниками групи хворих з гіпотиреозом та контрольна група були порівнянними (табл. 2).

При аналізі показників внутрішньосерцевої гемодинаміки встановлено, що у хворих I і II груп середні значення КСО ЛШ були статистично значущо більшими, ніж у пацієнтів контрольної групи (p=0,001 і p=0,04 відповідно) (табл. 3). Середні значення УО ЛШ також були більшими у хворих I і II груп, ніж у пацієнтів контрольної групи (p=0,005 і p=0,0005 відповідно). Середні значення

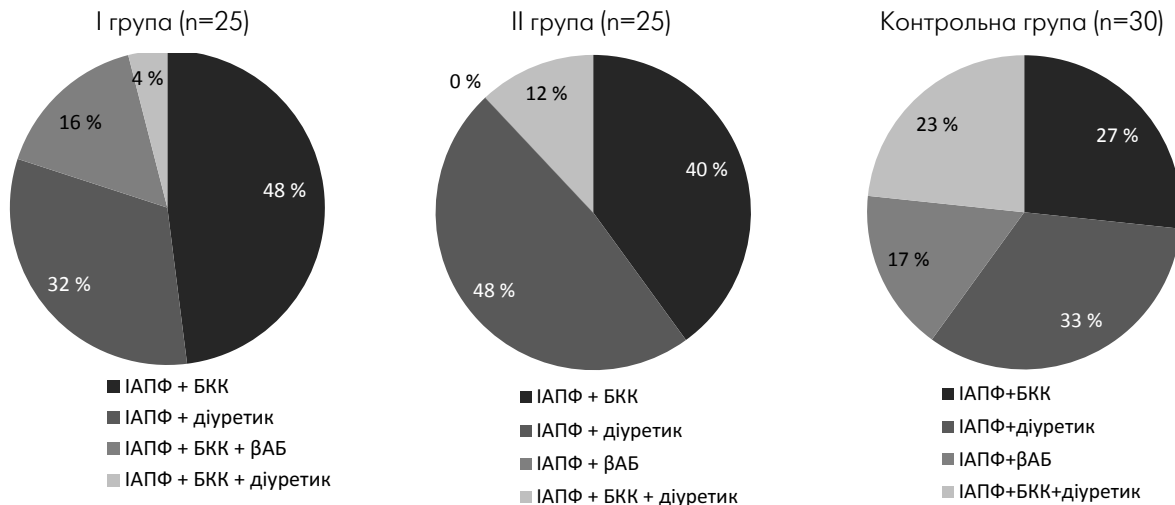


Рис. 1. Антигіпертензивна терапія у хворих на АГ, поєднану з гіпотиреозом, та в пацієнтів з АГ без гіпотиреозу.

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика хворих на артеріальну гіпертензію у групах пацієнтів з гіпотиреозом та контрольній

Показник	I група (n=25)	II група (n=25)	Контрольна група (n=30)
Рівень ТТГ, мМО/л	1,04±0,53	20,91±20,36**	1,58±0,81***#
Вік, роки	56,12±8,81	56,58±10,01	56,23±7,64
Жінки	22 (88 %)	23 (92 %)	24 (80 %)
Тривалість АГ, роки	9,65±6,95	9,45±6,46	8,87±4,45
Тривалість гіпотиреозу, роки	10,04±5,14	8,75±6,37	–
ІМТ, кг/м ²	31,11±6,32	28,73±6,10	28,85±3,79
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	11 (44 %)	11 (44 %)	13 (43,3 %)
Дисліпідемія	10 (40 %)	20 (80 %)*	16 (53,3 %)#

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±σ). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у I групі: * p=0,05; ** p<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у II групі: # p=0,04; ## p<0,001.

ФВ ЛШ у групах хворих на АГ у поєднанні з гіпотиреозом було в незначному ступені, але статистично значуще меншим, ніж у пацієнтів контрольної групи (p=0,004). Таким чином, в обох групах хворих на АГ із супутнім гіпотиреозом зареєстровані зміни ехокардіографічних показників, які свідчать про погіршення скоротливої здатності міокарда, що збігається з висновками, отриманими іншими дослідниками [3, 6].

Згідно з рекомендаціями з ехокардіографії Recommendation sontheuse of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) та American Society of Echocardiography (ASE) [14], для більш об'єктивної оцінки розміру ЛП та маси міокарда ЛШ показники були віднесені до площі

поверхні тіла у хворих без ожиріння та до зросту в ступені 2,7 у хворих з ожирінням (табл. 4).

У нашому дослідженні в обох групах хворих на АГ із супутнім гіпотиреозом порівняно з контрольною групою зареєстровані найбільш виразні зміни показників, які свідчать про наявність гіпертрофії ЛШ та порушення діастолічної функції. Маса міокарда ЛШ у хворих I і II груп була більшою, ніж у пацієнтів контрольної групи (p=0,01 та p=0,0001 відповідно). ІММЛШ за площею поверхні тіла та ІММЛШ за зростом у ступені 2,7 виявився статистично значуще вищим у хворих II групи, ніж у пацієнтів контрольної групи (p=0,04 для обох показників). Тобто за наявності декомпенсованого гіпотиреозу у хворих на АГ ІММЛШ є статистично значуще вищим порівняно з хворими на

Таблиця 3

Результати ехокардіографічного дослідження у хворих на артеріальну гіпертензію у групах пацієнтів з гіпотиреозом та контрольній

Показник	I група (n=25)	II група (n=25)	Контрольна група (n=30)
КДР ЛШ, см	4,62±0,52	4,47±0,39	4,47±0,34
КСР ЛШ, см	3,29±0,46	3,13±0,34	3,34±0,40 [#]
КДО ЛШ, мл	95,32±21,70	94,28±18,79	98,40±8,56
КСО ЛШ, мл	43,68±11,70	39,44±10,25	34,43±7,64 ^{**}
УО ЛШ, мл	55,40±13,52	54,44±11,02	64,27±8,50 ^{**}
ФВ ЛШ, %	57,20±4,34	58,64±3,05	60,63±3,93 ^{**}
Е/А	0,98±0,25	0,96±0,24	1,08±0,21 [#]
Діастолічна дисфункція ЛШ	20 (80 %)	18 (72 %)	13 (43,3 %) ^{**}

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm \sigma$). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у I групі: * $p < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у II групі: [#] $p < 0,05$; ^{**} $p = 0,0005$.

Таблиця 4

Показники маси міокарда та індексу лівого передсердя у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла ($M \pm \sigma$)

Показник	I група (n=25)	II група (n=25)	Контрольна група (n=30)
Маса міокарда, г	187,90±54,56	201,48±41,19	156,31±39,59 ^{**}
ІММЛШ, г/м ²	91,89±12,84 (n=14)	95,02±8,63 (n=14)	87,40±10,16 [#] (n=17)
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	58,29±9,96 (n=11)	63,25±7,84 (n=11)	55,18±10,52 [#] (n=13)
Індекс ЛП, см/м ²	1,99±0,31 (n=14)	2,17±0,41 (n=14)	2,17±0,19* (n=17)
Індекс ЛП, см/м ^{2,7}	0,99±0,19 (n=11)	1,11±0,19 (n=11)	0,95±0,12 ^{**} (n=13)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у I групі: * $p < 0,05$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у II групі: [#] $p < 0,05$; ^{**} $p = 0,01$.

АГ без гіпотиреозу. У сучасних дослідженнях виявлено зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем АТ, ІММЛШ, відносною товщиною стінки міокарда ЛШ, що свідчить про вплив підвищення ТТГ на ремоделювання ЛШ [5].

При поєднаному перебігу гіпотиреозу з АГ, за даними літератури, спостерігається зростання розмірів ЛП [4, 6].

Проведено порівняння індексу ЛП у хворих на АГ із супутнім компенсованим та декомпенсованим гіпотиреозом. Доведено, що для хворих II групи, у яких при залученні в дослідження був діагностований декомпенсований гіпотиреоз, середнє значення відношення розміру ЛП до зросту в степені 2,7 було статистично значуще вищим, ніж у хворих контрольної групи ($p = 0,01$), що збігається

з висновками проведених раніше досліджень [2, 3, 12], у той час як середнє значення відношення розміру ЛП до площі поверхні тіла не мало статистично значущих відмінностей між групами.

Середнє значення відношення Е/А було найнижчим у хворих II групи і виявилось статистично значуще меншим, ніж у пацієнтів контрольної групи ($p = 0,05$). У I і II групах частка хворих з діастолічною дисфункцією, у яких відношення Е/А було менше 1,0, була вищою, ніж у контрольній групі ($p = 0,01$ і $p = 0,03$ відповідно) (рис. 2).

Для уточнення характеру зв'язку порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ за наявності гіпотиреозу, яку оцінювали за відношенням Е/А, з клініко-анамнестичними чинниками та ехокардіографічними показниками, що вивчалися,

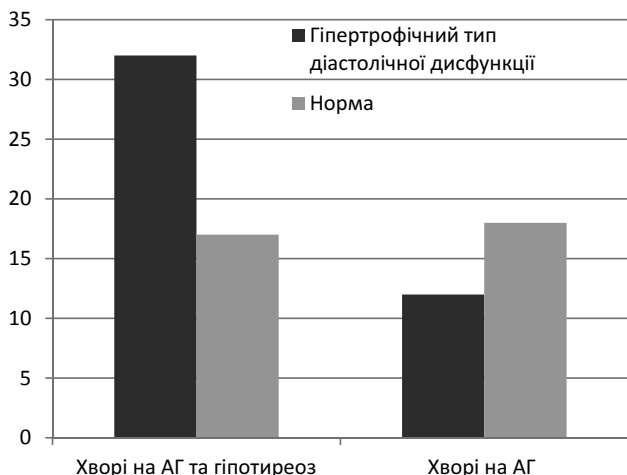


Рис. 2. Розподіл хворих на артеріальну гіпертензію відповідно до стану діастолічної функції, яку оцінювали за відношенням Е/А.

були проведені покрокові регресійні аналізи окремо для хворих з ІМТ < 30 кг/м² (табл. 5) та у хворих з ожирінням (табл. 6).

Згідно з отриманою регресійною моделлю, незалежними чинниками, які пов'язані з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на АГ за наявності гіпотиреозу з ІМТ < 30 кг/м², є вік та відношення розміру ЛП до площі поверхні тіла. Для визначення інформативності отриманої регресійної моделі за допомогою дисперсійного аналізу проведено оцінювання значущості коефіцієнта детермінації (R²=0,58). Значення F-критерію становило 2,784 (p<0,048).

Згідно з отриманою регресійною моделлю, незалежними чинниками, які пов'язані з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на АГ за наявності гіпотиреозу з ІМТ ≥ 30 кг/м² є ІММЛШ за зростом у степені 2,7, рівень загального холестерину та, з тенденцією до статистичної значущості, рівень офісного САТ і тривалість замісної гормональної терапії з приводу гіпотиреозу.

Для визначення інформативності отриманої регресійної моделі за допомогою дисперсійного аналізу оцінювали значущість коефіцієнта детермінації (R²=0,321). Значення F-критерію становило 5,273 (p<0,006).

Для визначення прогностичної цінності наявності гіпотиреозу щодо зниження діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ був проведений ROC-аналіз, в який були залучені хворі I, II і контрольної груп (рис. 3).

Проведений ROC-аналіз показника Е/А встановив помірну діагностичну цінність (AUC 0,7; довірчий інтервал 0,55–0,79; p=0,005) і дозволив з чутливістю 55,1 % і специфічністю 83,8 % встановити точку розподілу Е/А ≤ 0,8, при якій розвиток

Таблиця 5

Зв'язок клініко-анамнестичних факторів та ехокардіографічних показників з розвитком діастолічної дисфункції за Е/А у хворих на артеріальну гіпертензію за наявності гіпотиреозу з ІМТ < 30 кг/м² (регресійний аналіз)

Показник	β	B	p
Вік, роки	-0,742	-0,020	0,003
Індекс ЛП (за площею поверхні тіла), см/м ²	0,580	0,444	0,011

Таблиця 6

Зв'язок клініко-анамнестичних факторів та ехокардіографічних показників з розвитком діастолічної дисфункції за Е/А у хворих на артеріальну гіпертензію за наявності гіпотиреозу з ІМТ ≥ 30 кг/м² (регресійний аналіз)

Показник	β	B	p
ІММЛШ (за зростом у степені 2,7), г/м ^{2,7}	-0,538	-0,011	0,027
Загальний холестерин	-1,447	-0,224	0,048
Офісний САТ	-0,398	-0,005	0,075
Тривалість замісної гормональної терапії	0,415	0,014	0,076

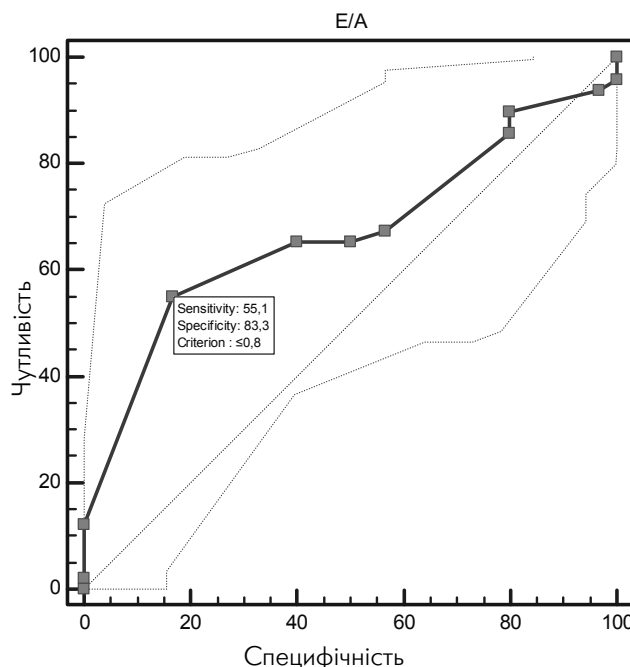


Рис. 3. ROC-крива для передбачення ризику розвитку діастолічної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з гіпотиреозом.

діастолічної дисфункції у хворих на АГ залежить від наявності гіпотиреозу.

Таким чином, за наявності гіпотиреозу у хворих на АГ, незалежно від рівня компенсації тиреоїдного статусу, ІММЛШ є статистично значуще більшим, ніж у пацієнтів без гіпотиреозу. За наявності гіпотиреозу у хворих на АГ зареєстровані також менші, ніж у хворих без гіпотиреозу, значення таких ехокардіографічних показників, як КСО, УО і ФВ.

Серед хворих на АГ з гіпотиреозом частка хворих з діастолічною дисфункцією статистично значуще більша, ніж у пацієнтів без гіпотиреозу. За даними регресійного аналізу, незалежними чинниками, щодо розвитку діастолічної дисфункції у хворих на АГ з гіпотиреозом з $IMT \geq 30$ kg/m^2 є ІММЛШ за зростом у степені 2,7, рівень загального холестерину та з тенденцією до статистичної значущості – рівень офісного САТ і тривалість замісної гормональної терапії з приводу гіпотиреозу; з $IMT < 30$ kg/m^2 – вік та індекс ЛП, визначений за площею поверхні тіла.

У нашому дослідженні не встановлено зв'язку рівня ТТГ з розвитком діастолічної дисфункції, що може бути поясненим особливостями вибірки і залученням у дослідження хворих з компенсованим гіпотиреозом.

Підвищення загального периферичного опору, збільшення навантаження на ЛШ за рахунок екстракардіальних ефектів дефіциту гормонів щитоподібної залози: ендотеліальної дисфункції, порушення процесів розслаблення гладеньком'язових клітин, наявності інтерстиціального набряку, накопичення рідини і мукополісахаридів у тканинах, зокрема й тканинах серця, призводить до ремоделювання міокарда у хворих на гіпотиреоз.

Проведений РОС-аналіз дозволяє стверджувати, що наявність гіпотиреозу у хворих на АГ асоціюється зі зниженням Е/А менше 0,8.

ВИСНОВКИ

1. За наявності декомпенсованого гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію, як з ожирінням, так і з нормальним індексом маси тіла, індекс маси міокарда лівого шлуночка був статистично значуще вищим порівняно з пацієнтами контрольної групи. Незалежно від компенсації тиреоїдного стану, у хворих на артеріальну гіпертензію ехокардіографічні показники, які свідчать про скоротливу функцію лівого шлуночка, а саме фракція викиду, були статистично значуще нижчими.

2. Для хворих на артеріальну гіпертензію зі зниженою функцією щитоподібної залози характерно порушення розслаблення міокарда лівого шлуночка, про що свідчать більша питома вага хворих зі зниженням відношення Е/А менше 0,8 серед цих пацієнтів.

3. За даними регресійного аналізу, незалежними чинниками, щодо розвитку діастолічної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з гіпотиреозом з індексом маси тіла ≥ 30 kg/m^2 є індекс маси міокарда лівого шлуночка, визначений за зростом у степені 2,7, рівень загального холестерину та з тенденцією до статистичної значущості – рівень офісного систолічного артеріального тиску і тривалість замісної гормональної терапії з приводу гіпотиреозу; з індексом маси тіла < 30 kg/m^2 – вік та індекс лівого передсердя, визначений за площею поверхні тіла.

Обмеження дослідження: в нашому дослідженні переважали жінки. При оцінюванні ехокардіографічних показників для виявлення діастолічної дисфункції ми використовували показник Е/А, який є доступним у повсякденній рутинній клінічній практиці.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт статті – В.Ц.; огляд літератури, збір матеріалу – Д.К.; критичний огляд матеріалу щодо змісту, редагування – В.Ц., Л.Я.

Література

1. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе // Клиническая медицина.– 2016.– № 7 (94).– С. 497–503. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-7-497-503.
2. Зубкова С.Т., Михайленко О.Ю. Ремоделивання серця та судин у хворих на гіпотиреоз, асоційований з артеріальною гіпертензією // Ендокринологія.– 2016.– № 2 (21).– С. 131–136.
3. Кравец Е.Б., Идрисова Е.М., Дамдиндорж Д. др. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в ходе аутоиммунного тиреоидита // Клиническая и экспериментальная тиреология.– 2009.– № 5 (2).– С. 45–50.
4. Мазур Е.С., Килейников Д.В., Мазур В.В. Влияние компенсации тиреоидного статуса на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом // Рос. кардиол. журн.– 2013.– № 1.– С. 39–42. doi: 10.15829/1560-4071-2013-6-39-42.
5. Николаева А.В., Пименов Л.Т., Дударев М.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гипотиреозом в зависимости от степени тиреоидной недостаточности // Практическая медицина.– 2017.– № 4 (105).– С. 51–55.
6. Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Савчук Е.А. и др. Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия.– 2018.– № 24 (5).– С. 538–547. doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547.
7. Шарма Энил К., Арья Р., Мехта Р. и др. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания: факторы, механизмы и дальнейшие перспективы // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.– 2014.– № 3 (8).– С. 63–73.
8. Behera B.K., Satpathy A., Samal K. Cardiovascular changes in newly detected hypothyroid patients in Eastern India // Intern. J. Researchin Medical Sciences.– 2017.– Vol. 5 (10).– P. 4302–4306. doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20174171.
9. Catapano A.L. et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias // Eur. Heart J.– 2016.– T. 37, № 39.– С. 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
10. D'Ascenzi F., Piu P., Capone V. et al. Reference values of left atrial size and function according to age: should we define the normal upper limits? // Int. J. Cardiovasc. Imaging.– 2019.– Vol. 1 (35).– P. 41–48. doi: 10.1007/s10554-018-1427-9.
11. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologist and the American Thyroid Association // Endocr. Pract.– 2012.– Vol. 11.– P. 1–207. doi.org/10.1089/thy.2012.0205.
12. Mandal G.K., Prasad S., Agrawal B.K. Assessment of thyroid function testin patients with hypertension: a hospital based study in North India // International journal of scientific research.– 2018.– Vol. 2 (7).– P. 759–760. doi: 10.15373/22778179.
13. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure // Heart Fail. Rev.– 2016.– Vol. 21 (4).– P. 361–364. doi: 10.1007/s10741-016-9556-5.
14. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G. et al. Recommendation sontheuse of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2015.– Vol. 6 (16).– P. 577–605. doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.002.
15. Mittal A., Rawal M.P., Agarwal A., Johri S. Study of electrocardiographic and echocardiographic changes in patients of hypothyroidism and effect of treatment in Tertiary care hospital of Rohilkhand region // Intern. J. Scientific Research.– 2018.– Vol. 7 (2).– P. 17–18.
16. Nazário Leão R., Marquesda Silva P., Marques Pocinho R. et al. Determinants of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients // Hipertens. Riesgo Vasc.– 2018.– Vol. 35 (4).– P. 160–168. doi: 10.1016/j.hipert.2017.12.002.
17. Pearce E.N., Yang Q., Benjamin E.J. et al. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study // Thyroid.– 2010.– Vol. 20.– P. 369–373. doi: 10.1089/thy.2009.0272.
18. Perrone-Filardi P., Coca A., Galderisi M. et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Councilon Hypertension and the European Society of Hypertension // J. Hypertension.– 2017.– Vol. 35 (9).– P. 1727–1741. doi: 10.1097/HJH.0000000000001396.
19. Rajagopalan V., Gerdes A.M. Role of thyroid hormones in ventricular remodeling // Curr. Heart Fail. Rep.– 2015.– Vol. 12 (2).– P. 141–149. doi: 10.1007/s11897-014-0246-0.
20. Udovcic M., Pena R.H., Patham B. et al. Hypothyroidism and the Heart // Methodist Debaquey Cardiovasc. J.– 2017.– Vol. 13 (2).– P. 55–59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
21. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

Особенности структурного и функционального ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией с сопутствующим гипотиреозом

В.И. Целуйко¹, Л.Н. Яковлева¹, Д.А. Корчагина^{1, 2}

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков

Цель работы – изучить особенности структурного и функционального ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией (АГ) при наличии гипотиреоза и определить клинико-anamnestические и лабораторные факторы, связанные с их развитием.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 больных АГ с сопутствующим гипотиреозом. В зависимости от уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови больных распределили на две группы: 25 пациентов с компенсированным и 25 пациентов с декомпенсированным гипотиреозом. Контрольную группу составили 30 пациентов с АГ, у которых была исключена патология щитовидной железы. Основные показатели эхокардиографического исследования миокарда сопоставлены в зависимости от компенсации гипотиреоза. Выполнена оценка показателей трансмитрального диастолического кровотока. Проведен регрессионный анализ для выявления связи клинико-anamnestических факторов и эхокардиографических показателей с развитием диастолической дисфункции по E/A. Изучены эхокардиографические показатели для оценки сократительной функции миокарда.

Результаты и обсуждение. У больных с гипотиреозом обеих групп конечносистолический и ударный объем статистически значимо превышали показатели группы контроля. Среднее значение фракции выброса ЛЖ было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ($p=0,004$). При общем анализе эхокардиографических показателей выявлено их направленность к ухудшению сократительной способности миокарда. Масса миокарда ЛЖ у больных с гипотиреозом была статистически значимо больше, чем у пациентов контрольной группы. Установлено, что в обеих группах обследованных с гипотиреозом доля больных с диастолической дисфункцией, у которых отношение E/A было меньше 1,0, была статистически значимо больше, чем в контрольной группе. Установлены независимые факторы диастолической дисфункции ЛЖ у больных АГ при наличии гипотиреоза.

Выводы. При наличии декомпенсированного гипотиреоза у больных АГ, как с ожирением, так и с нормальным индексом массы тела индекс массы миокарда ЛЖ был статистически значимо выше по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы. Независимо от компенсации тиреоидного статуса, у больных АГ показатели фракции выброса ЛЖ были статистически значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы. По данным регрессионного анализа, независимыми факторами, связанными с диастолической дисфункцией, у пациентов с АГ при наличии гипотиреоза с индексом массы тела $< 30 \text{ кг/м}^2$ являются возраст и отношение размера левого предсердия к площади поверхности тела ($p<0,006$), а с индексом массы тела $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ – отношение массы миокарда ЛЖ к росту в степени 2,7, уровень общего холестерина и с тенденцией к достоверности – уровень офисного систолического артериального давления и длительность заместительной гормональной терапии по поводу гипотиреоза. Для больных АГ с гипотиреозом характерно нарушение расслабления миокарда ЛЖ, о чем свидетельствует больший удельный вес больных со снижением E/A менее 0,8 среди этих пациентов.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия, гипотиреоз.

Features of structural and functional remodeling of the left ventricle in patients suffering from arterial hypertension with concomitant hypothyroidism

V.Y. Tseluyko¹, L.M. Yakovleva¹, D.A. Korchagina^{1, 2}

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

² V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, Kharkiv, Ukraine

The aim – to study the features of structural and functional remodeling of the left ventricle in patients suffering from arterial hypertension with concomitant hypothyroidism and to determine clinical and past medical history and laboratory factors associated with their development.

Materials and methods. 50 patients suffering from hypertension with concomitant hypothyroidism were enrolled into the study. Depending on the level of thyroid stimulating hormone in the serum the examined patients were distributed into two groups of 25 patients with the compensated and 25 with decompensated course of hypothyroidism. The control group consisted of 30 patients with hypertension in which the pathology of the thyroid gland was excluded. The comparison of the main parameters of the echocardiography study of the myocardium has been performed depending on hypothyroidism compensation. Assessment of parameters of transmitral diastolic blood flow has been performed. A regression analysis has been conducted to detect the relation of clinical and past medical history factors and echocardiographic param-

eters with the development of diastolic dysfunction by E/A ratio. The values of central hemodynamics have been studied for evaluation of the contractile function of the myocardium.

Results and discussion. According to the results of the echocardiography of both examined groups it has been found that the final systolic and stroke volume exceeded the parameters of the control group. The mean value of the left ventricle ejection fraction was statistically significantly lower than in the control group ($p=0.004$). The left ventricle myocardial mass in patients with hypothyroidism was statistically significantly greater than in the control group. It was proved that in patients, who were diagnosed with decompensated hypothyroidism, the mean value of the left atrium size to growth by the degree of 2.7 was statistically significantly higher than in the control group ($p=0.01$), whereas the average value of the ratio of the size of the left atrium to the surface area of the body had no statistically significant differences between the groups. It has been found that in both groups the proportion of patients with diastolic dysfunction in which the E/A ratio was less than 1.0 was higher than in the control group ($p=0.01$ and $p=0.03$, respectively). The independent factors of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with hypertension in the presence of hypothyroidism have been found.

Conclusions. In the presence of decompensated hypothyroidism in patients with arterial hypertension, both with obesity and with normal body mass index, left ventricular mass indexes were significantly higher in comparison with a control group. Regardless of the compensation of the thyroid state in patients with arterial hypertension, the ejection fraction was significantly lower. According to regression analysis, independent factors for the development of diastolic dysfunction in patients with arterial hypertension and hypothyroidism with a body mass index ≥ 30 kg/m² is the index of mass of the left ventricular myocardium, determined by the degree of 2.7, the level of total cholesterol to statistical significance – the level of office systolic blood pressure and the duration of hormone replacement therapy for hypothyroidism; with body mass index < 30 kg/m² – age and left atrial index, determined by body surface area. For patients with arterial hypertension and reduced thyroid gland function, violation of the left ventricular myocardial relaxation is typical as evidenced by a higher proportion of patients with a decrease in E/A to less than 0.8 in these patients.

Key words: myocardial remodeling, diastolic dysfunction, arterial hypertension, hypothyroidism.

УДК 616.127-005.8-036.11+615.22

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.5363>

Ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину в терапії пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина,
Л.П. Терешкевич, І.Е. Малиновська

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

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину (КПАК) як доповнення до стандартної терапії в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ).

Матеріали і методи. У дослідження залучено 60 хворих віком у середньому (48,9±19,2) року з верифікованим діагнозом ГІМ, після перкутанного коронарного втручання. Термін спостереження – 6 тиж. Пацієнти були рандомізовані на дві групи. До 1-ї групи увійшло 30 хворих, які, крім стандартної терапії, отримували КПАК (Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) у вигляді внутрішньовенної інфузії 100 мл 1 раз на добу, починаючи з 3–7-ї доби ГІМ протягом 10 діб. До 2-ї групи увійшло 30 пацієнтів, у яких застосовували лише стандартну терапію (подвійна антитромбоцитарна терапія, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β-адреноблокатори, статини). Усім пацієнтам проводили ехокардіографію з оцінюванням об'ємних показників та фракції викиду за Simpson, велоергометрію, лабораторні тести.

Результати та обговорення. Додаткове призначення КПАК до стандартної терапії зумовило зниження рівня глюкози до референтних значень (6,1±2,8) ммоль/л порівняно з (7,2±3,3) ммоль/л ($p<0,05$) у пацієнтів 2-ї групи, в якій рівень глюкози так і не наблизився до референтного діапазону. Рівень креатиніну у хворих 1-ї групи під час третього дослідження статистично значуще ($p<0,005$) знизився порівняно з першим дослідженням (з (124,0±20,1) до (103,6±18,1) ммоль/л). У пацієнтів 2-ї групи цей показник становив (121,2±18,1) та (124,8±17,4) ммоль/л при першому та третьому дослідженні відповідно. Середнє значення порогової потужності навантаження в пацієнтів 1-ї групи досягло (107,5±30,9) Вт та було статистично значуще ($p<0,05$) вищим порівняно з таким у хворих 2-ї групи ((99,4±24,9) Вт). Відношення різниці подвійного добутку до виконаної роботи (Δ ПД/А) у відповідь на субмаксимальне фізичне навантаження у 1-й групі на 15–18-ту добу становило 2,8±1,8, а в групі контролю – 2,4±2,2. До 5–6-го тижня у 1-й групі показник Δ ПД/А статистично значуще ($p<0,05$) знизився, до 2,1±0,6, порівняно з 2,3±1,4 у 2-й групі. Таким чином, толерантність до фізичного навантаження в пацієнтів 1-ї групи через 5–6 тиж стала вищою, ніж при першому дослідженні, що можна розцінити як сприятливу клінічну ознаку. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки протягом періоду спостереження між групами мали різні тенденції. Так, у пацієнтів 1-ї групи до другого дослідження фракція викиду збільшилася до (51,9±5,0) % порівняно з першим дослідженням ((48,9±5,9) %; $p=0,189$), а в пацієнтів 2-ї групи до другого дослідження цей показник знизився до (45,6±6,2) % порівняно з першим ((48,1±9,2) %; $p=0,201$). У пацієнтів 1-ї групи до 5-6-го тижня зафіксовано зниження кінцевосистолічного об'єму до (64,0±18,6) мл порівняно з попереднім дослідженням ((69,9±21,3) мл; $p=0,192$), тоді як у хворих 2-ї групи цей показник фактично залишився без змін. До кінця дослідження різниця цього показника між групами була статистично значущою ($p<0,05$).

Висновки. З огляду на те, що під час ГІМ виснажується депо карнітину та аргініну, їх дефіцит передбачає можливість застосування КПАК у складі комбінованої терапії в пацієнтів з ГІМ. Застосування КПАК у перші 3–15 діб ГІМ при спостереженні протягом 6 тиж продемонструвало кардіопротективні, нефропротективні та гепатопротективні властивості препарату. Позитивна динаміка рівня глюкози крові та значущі відмінності між групами свідчать про сприятливий вплив КПАК на вуглеводний обмін.

Ключові слова: інфаркт міокарда, післяінфарктний період, кардіореабілітація, L-аргінін, L-карнітин.

Терещенко Наталія Михайлівна, к. мед. н., мол. наук. співр.
відділу інфаркту міокарда та відновлювального лікування
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: atan2017@i.ua

Стаття надійшла до редакції 15 жовтня 2019 р.

© В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина, Л.П. Терешкевич, І.Е. Малиновська, 2019

Сучасні технології лікування гострого коронарного синдрому – фармакологічні, фармакоінвазивні та хірургічні – значно поліпшили перебіг інфаркту міокарда (ІМ), знизили смертність у більшості регіонів світу, зменшили кількість післяінфарктних ускладнень, проте проблема ранньої соціалізації цих пацієнтів залишається актуальною. Зниження інвалідності, найбільш раннє повернення до праці, можливість вести нормальний спосіб життя – все це завдання, що залишаються для вирішення шляхом застосування ранньої кардіореабілітації. У зв'язку з цим, актуальним залишається питання щодо додаткової протекції міокарда з метою поліпшення прогнозу в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та післяінфарктним кардіосклерозом. У статті представлені обґрунтування та результати вивчення ефектів комплексного препарату аргініну гідрохлориду 42 мг/мл та левокарнітину 20 мг/мл (КПАК), компоненти якого доведено поліпшують насосну функцію міокарда, відновлюють ендотеліальну функцію, усувають порушення ритму, поліпшують переносність фізичного навантаження в пацієнтів з ІМ у ранній післяінфарктний період [20].

L-карнітин має важливе значення в транспортуванні вільних жирних кислот у мітохондрії, запобігаючи їх накопиченню, що відбувається під час ішемічних подій та може призвести до фатальних шлуночкових аритмій. Рівень синтезу АТФ безпосередньо залежить від цього процесу. Левокарнітин також є субстратом для ферменту карнітинацетилтрансферази, який бере участь у біохімічних процесах енергоутворення в клітині [11]. Левокарнітин сприяє нейтралізації коротколанцюгових жирних кислот, він знижує рівень ацил-КоА, перетворюючи його в ацилкарнітин, що своєю чергою, зменшує продукцію прозапальних та прооксидативних ліпідних метаболітів, таких як керамід та діацилгліцерол, які є токсичними для мембран кардіоміоцитів та ініціюють ендотеліальну дисфункцію [14].

Ранні шлуночкові тахіаритмії трансформуються у фібриляцію шлуночків – одну з найбільш частих причин раптової смерті при ГІМ та в ранній післяінфарктний період. Знижуючи концентрацію ацил-КоА, левокарнітин сприяє стабілізації мембран кардіоміоцитів, запобігає розвитку фібриляції шлуночків та зменшує ризик раптової серцевої смерті. У контрольованих клінічних дослідженнях та дослідях на тваринах застосування левокарнітину при ГІМ супроводжувалося зменшенням зони кардіального некрозу, сповільненням процесів патологічного ремоделювання і дилатації шлуночків серця (предикторів розвитку серцевої недостатності (СН) та смерті), зменшенням пошко-

дження мікроциркуляторного русла міокарда (феномена *no-reflow*) після тромболізу. Таким чином, існують усі передумови того, що терапія левокарнітином може поліпшити загальний прогноз та виживання пацієнтів з ІМ [20]. Левокарнітин здійснює протекцію при апоптозі, що обумовлена блокадою синтезу керамідів (промотори клітинного апоптозу) та блокадою активності каспаз (медіатори апоптозу) [1].

Аргінін – частково замінна амінокислота, яка синтезується з цитруліну, що робить цитрулін маркером продукції оксиду азоту (NO), оскільки аргінін є субстратом NO-синтаз, та має ключове значення в синтезі NO – локального тканинного гормону з різними клінічними ефектами, такими як дилатація коронарних артерій та стимуляція ангіогенезу, має потенціал як антиішемічна терапія для пацієнтів після аортокоронарного шунтування [1].

Існують деякі суперечності щодо системних судинних ефектів застосування аргініну. S. Vaudouin та співавтори [4], S. Vode-Vogel та співавтори [5], R. Vogel та співавтори [6] показали, що інфузії аргініну мають мінімальний вплив на артеріальний тиск та серцевий викид. У низці досліджень продемонстровано поліпшення функції ендотелію в пацієнтів з атеросклерозом [9, 10, 13]. У дослідженнях M. Amrani та співавторів [3], R. Lee та співавторів [16], T. Mizuno та співавторів [18] показано, що застосування аргініну значно поліпшує післяішемічне відновлення механічної функції серця після зупинки серця та ішемії, поліпшує коронарну ендотеліальну відповідь на ацетилхолін. Дослідження L. Ceremuzynski та співавторів [8] і A. Lerman та співавторів [17] продемонстрували, що тривале (протягом 6 місяців) застосування аргініну (тричі на добу по 3 г) у пацієнтів з гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій поліпшувало функцію ендотелію коронарних судин, знижувало концентрацію ендотеліну в плазмі крові та зменшувало клінічні симптоми ішемічної хвороби серця, покращувало переносність фізичного навантаження в пацієнтів зі стабільною стенокардією після перенесеного ІМ.

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину як доповнення до стандартної терапії в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучені 60 пацієнтів віком у середньому ($48,9 \pm 19,2$) року з верифікованим діагнозом ГІМ, після перкутанного коронарного втручання (ПКВ), ad hoc. Критеріями незалучення

були протипоказання до проведення реабілітаційних заходів: рання післяінфарктна стенокардія; велика аневризма лівого шлуночка (ЛШ); внутрішньопорожнинне тромбоутворення; зниження фракції викиду (ФВ) до 35 % і нижче; складні порушення серцевого ритму та провідності; фібриляція передсердь на час залучення в дослідження; блокада лівої ніжки пучка Гіса; порушення опорно-рухової системи, що заважали проведенню велоергометрії (ВЕМ); гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі. Термін спостереження – 6 тижнів.

Пацієнти були рандомізовані на дві групи. До 1-ї групи увійшло 30 пацієнтів (27 (90 %) чоловіків та 3 (10 %) жінки), які, крім стандартної терапії, отримували КПАК (Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) у вигляді внутрішньовенної інфузії 100 мл 1 раз на добу, починаючи з 3–7-ї доби ГІМ протягом 10 діб. До 2-ї групи увійшло 30 пацієнтів (26 (86,7 %) чоловіків та 4 (13,3 %) жінки), у яких застосовували лише стандартну терапію (подвійна антитромбоцитарна терапія, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β -адреноблокатори, статини).

У ході дослідження всім пацієнтам проведені ехокардіографія з оцінюванням об'ємних показників та ФВ ЛШ за Simpson, ВЕМ, лабораторні тести (загальний аналіз крові, глюкоза, креатинін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатаміно-трансфераза (АСТ), креатинфосфокіназа (КФК)). Такі ж обстеження проведено в динаміці після завершення інфузій КПАК та через 5–6 тиж від моменту залучення в дослідження. На повторних візитах, крім вищезазначених досліджень, проводили ВЕМ. При залученні в обстеження пацієнти обох груп не відрізнялися за основними клініко-функціональними показниками (табл. 1).

У дослідженні переважали пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST: у 1-й групі – 93 %, у 2-й групі – 90 %. Локалізацію ІМ по передній стінці відзначено у 63 % пацієнтів 1-ї групи і у 63 % пацієнтів 2-ї групи. Реваскуляризацію міокарда в повному обсязі виконано у 90 % хворих 1-ї групи та у 93 % – 2-ї групи. Односудинне ураження коронарних судин встановлено у 27 % пацієнтів 1-ї групи та у 30 % – 2-ї групи. Стенози двох судин були зафіксовані у 50 % пацієнтів 1-ї групи та у 47 % – 2-ї групи. Багатосудинне ураження коронарного русла зареєстровано у 23 % пацієнтів в обох групах. Гіпертонічна хвороба була супутньою у 90 % пацієнтів 1-ї групи та у 93 % – 2-ї групи. ІМ виник на тлі цукрового діабету в 30 % пацієнтів 1-ї групи та у 27 % – 2-ї групи. Шлуночкову екстрасистолію в 1-й групі спостерігали у 30 % пацієнтів, у 2-й групі – у 27 %. СН зі зниженою ФВ розвинулася у 33 % пацієнтів 1-ї групи та у 27 % – 2-ї групи (див. табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, залучених у дослідження

Показник	1-ша група (n=30)	2-га група (n=30)
ГІМ з елевацією сегмента ST	28 (93 %)	27 (90 %)
ГІМ без елевації сегмента ST	2 (7 %)	3 (10 %)
ГІМ передньої локалізації	19 (63 %)	19 (63 %)
ГІМ задньої локалізації	11 (27 %)	11 (27 %)
Повна реваскуляризація	27 (90 %)	28 (93 %)
Неповна реваскуляризація	3 (10 %)	2 (7 %)
Кількість стенозованих судин		
Одна	8 (27 %)	9 (30 %)
Дві	15 (50 %)	14 (47 %)
Більше двох	7 (23 %)	7 (23 %)
Цукровий діабет	9 (30 %)	8 (27 %)
Гіпертонічна хвороба	27 (90 %)	28 (93 %)
Шлуночкова екстрасистолія	9 (30 %)	8 (27 %)
СН зі зниженою ФВ	10 (33 %)	8 (27 %)
СН зі збереженою ФВ	20 (67 %)	22 (73 %)

Різниця показників між групами статистично не значуща ($p > 0,05$).

Значення нормального розподілу були виражені як середнє та квадратичне відхилення ($M \pm \delta$), а значення з асиметричним розподілом були виражені як медіана і квартилі (верхній квартиль, нижній квартиль). Порівняння показників у групах пацієнтів проводили за допомогою непараметричного точного критерію Фішера або критерію Манна – Уїтні для порівняння двох груп та критерію Краскела – Уолліса. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Статистичний аналіз виконували за допомогою програмного пакета SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Протягом спостереження клінічний перебіг післяінфарктного періоду був стабільний у пацієнтів обох груп: не відзначено розвитку рецидивів або повторних ІМ, клінічних ознак тромбозу стентів, наявного прогресування явищ СН або відновлення/прогресування стенокардії. Необхідності в термінових заходах у пацієнтів з неповною реваскуляризацією не виникало.

При аналізі лабораторних даних встановлено, що показники клінічного аналізу крові (гемоглобін,

Таблиця 2

Динаміка показників лабораторних досліджень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда¹ (M±δ)

Показник	1-ша група (n=30)			2-га група (n=30)		
	1-ше дослідження	2-ге дослідження	3-тє дослідження	1-ше дослідження	2-ге дослідження	3-тє дослідження
Гемоглобін, г/л	147,0±13,0	143,6±10,8	145,7±21,5	146,8±16,6	144,5±16,1	145,8±13,2
ШОЕ, мм/год	9,9±7,4	9,2±6,1	8,0±4,5	9,6±13,9	9,2±10,0	8,8±9,1
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	10,1±2,9	9,1±2,1	7,9±1,6	10,6±3,3	9,9±2,3	7,3±1,9
Глюкоза, ммоль/л	8,9±4,0	6,1±2,8*	5,7±1,4*	8,7±3,6	7,2±3,3*	6,4±2,1**
Креатинін, ммоль/л	124,0±20,1	123,5±26,5	103,6±18,1*	121,2±18,1	126,7±22,8*	124,8±17,4#
АЛТ, од/л	89,9±22,8	34,7±12,7*	26,0±9,2*	87,5±20,1	37,3±21,2*	32,8±14,4**
АСТ, од/л	95,8±27,7	37,6±21,7*	24,1±7,26*	88,6±13,8	45,3±49,9*	38,3±8,6**
КФК, од/л	374,6±77,2	184,8±68,6*	85,1±35,2*	367,6±22,6	180,9±88,3*	83,9±27,2*

¹ 1-ше дослідження проведено на 3-тю–7-му добу ІМ, 2-ге дослідження – на 15–18-ту добу спостереження, 3-тє дослідження – через 5–6 тиж після залучення в дослідження. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими при 1-му дослідженні в межах однієї групи (p<0,05). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих 1-ї групи при 3-му дослідженні (p<0,05).

ШОЕ, лейкоцити) статистично значуще не відрізнялися при порівнянні в динаміці та при порівнянні між групами. Зміни були статистично значущі для таких показників: глюкоза крові, креатинін, АСТ, АЛТ, КФК на 15–18-ту добу дослідження та через 5–6 тижнів спостереження (табл. 2).

Безумовно, становлять інтерес результати досліджень, присвячених впливу карнітину на метаболізм глюкози. Показано, що його введення хворим на цукровий діабет забезпечує підвищення чутливості до інсуліну, відповідно, знижуючи

резистентність до нього [22]. У нашому дослідженні при вивченні динаміки рівня глюкози в сироватці крові на початку спостереження між групами не виявлено статистично значущих відмінностей. У пацієнтів 1-ї групи при першому дослідженні цей показник становив (8,9±4,0) ммоль/л, а у хворих 2-ї групи – (8,7±3,6) ммоль/л (p>0,5). До другого дослідження рівень глюкози в пацієнтів 1-ї групи знизився до референтних значень ((6,1±2,8) ммоль/л; p<0,05), тоді як у пацієнтів 2-ї групи рівень глюкози знизився до

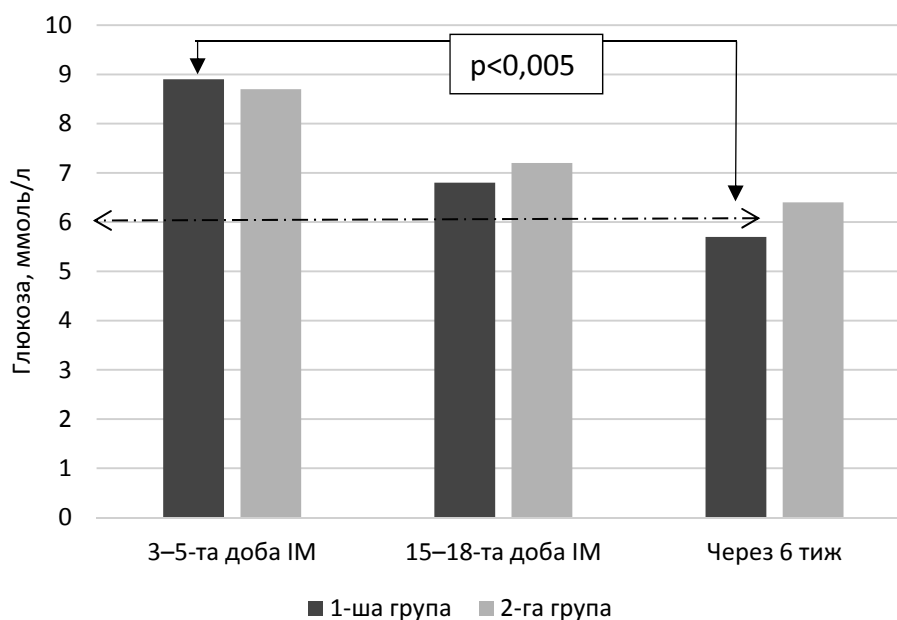


Рис. 1. Динаміка концентрації глюкози крові в обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда.

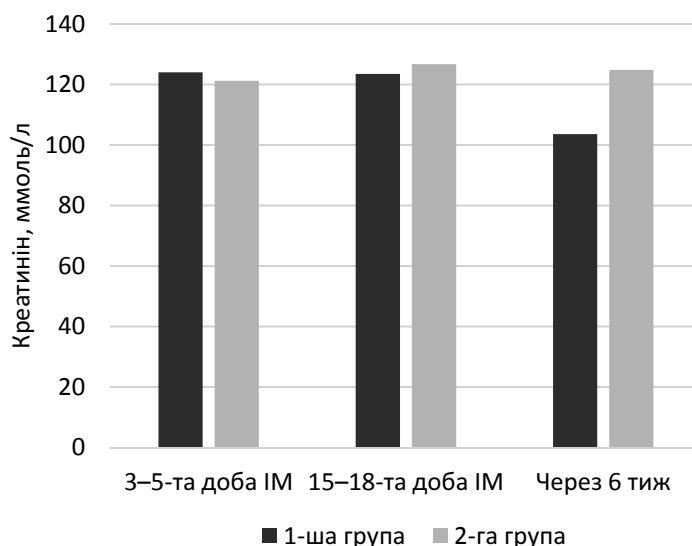


Рис. 2. Динаміка показників концентрації креатиніну в обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда.

($7,2 \pm 3,3$) ммоль/л і так і не наблизився до референтного діапазону ($p < 0,05$; рис. 1). Таким чином, можна зробити висновок, що КПАК має позитивний вплив на вуглеводний обмін та сприяє зниженню рівня глюкози натще.

Через 6 тиж у хворих 1-ї групи рівень глюкози зберігався в межах референтного діапазону ($(5,7 \pm 1,4)$ ммоль/л), а у хворих 2-ї групи цей показник так і не відновився ($(6,4 \pm 2,1)$ ммоль/л; $p < 0,005$).

При вивченні нами динаміки показника креатиніну виявлені більш виражені зміни до 5–6-го тижня спостереження у пацієнтів 1-ї групи. Порівняно з першим дослідженням до третього дослідження рівень креатиніну статистично значуще знизився (з $(124,0 \pm 20,1)$ до $(103,6 \pm 18,1)$

ммоль/л; $p < 0,005$). Рівень креатиніну в пацієнтів 2-ї групи становив $(121,2 \pm 18,1)$ і $(124,8 \pm 17,4)$ ммоль/л при першому і третьому дослідженні відповідно ($p = 0,245$) (рис. 2).

До 5–6-го тижня дослідження різниця щодо рівня креатиніну між групами стала статистично значущою ($p < 0,005$). Пацієнти обох груп перенесли ПКВ (ad hoc) та рентгеноконтрастне навантаження у зв'язку з цим. Позитивна тенденція в зниженні концентрації креатиніну у хворих 1-ї групи змушує замислитися про можливий додатковий нефропротекторний ефект препарату в комплексній терапії контраст-індукованої нефропатії. Це питання вимагає глибшого вивчення, оскільки оцінювання гломерулярної функції нирок у пацієнтів, що перенесли ПКВ, потребує роз-

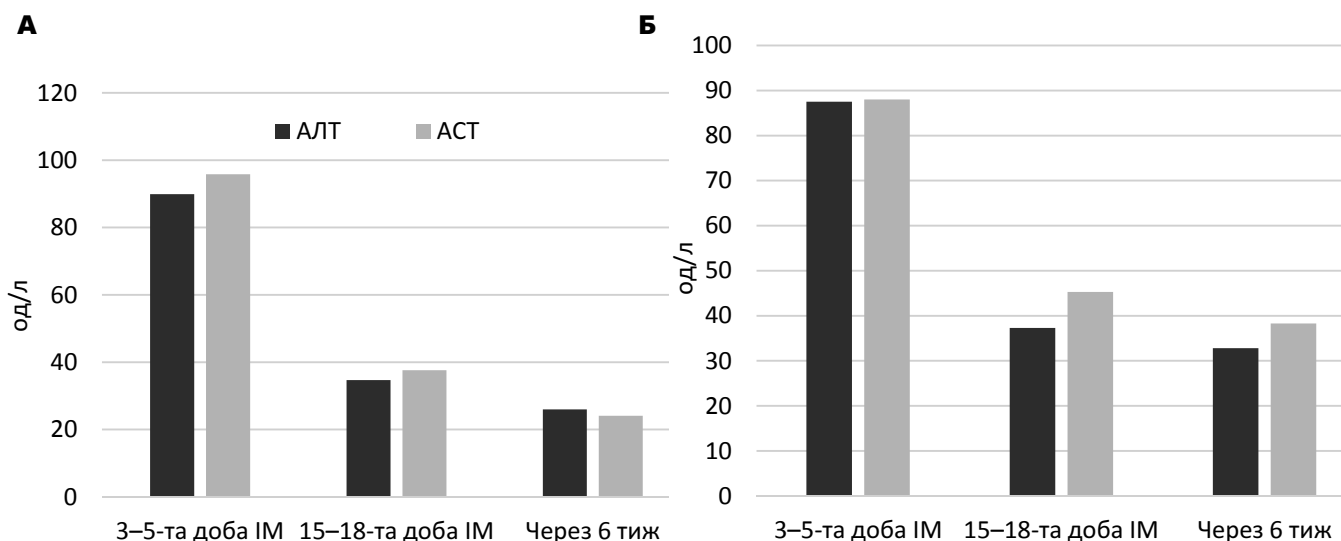


Рис. 3. Динаміка показників трансаміназ в обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда 1-ї (А) і 2-ї (Б) групи.

Таблиця 3

Динаміка показників скоротливої функції лівого шлуночка та фізичної толерантності за даними ехокардіографії та велоергометрії в обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда ($M \pm \delta$)

Показник	1-ша група (n=30)		2-га група (n=30)	
	2-ге дослідження	3-тє дослідження	2-ге дослідження	3-тє дослідження
ППН, Вт	77,5±18,9	107,5±30,9*	77,1±18,9	99,4±24,9**
ΔПД/А	2,8±1,8	2,1±0,6*	2,4±2,2	2,3±1,4
ФВ, %	48,9±5,9	51,9±5,0*	48,1±9,2	45,6±6,2**
КДО, мл	137,2±30,9	131,8±29,8*	135,4±28,1	131,7±27,6*
КСО, мл	69,9±21,3	64,0±18,6	70,6±22,6	69,5±22,6**

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими при 2-му обстеженні в межах однієї групи ($p < 0,05$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих 1-ї групи при 3-му дослідженні ($p < 0,05$). ППН – порогова потужність навантаження; ΔПД/А – відношення різниці подвійного добутку до виконаної роботи у відповідь на субмаксимальне фізичне навантаження; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосистолічний об'єм.

рахунку швидкості клубочкової фільтрації та не може базуватися лише на основі концентрації креатиніну.

Накопичення вільних жирних кислот у гепатоцитах може призводити до набухання мітохондрій, підвищеної схильності до їх руйнування та посилення мембранної проникності, що своєю чергою, може стати причиною підвищення активності амінотрансфераз. Аналіз динаміки трансаміназ показав, що в 1-й групі швидкість зниження АЛТ, АСТ виявилася вищою (рис. 3). Враховуючи, що в період спостереження в обох групах пацієнти продовжували приймати високоінтенсивні дози статинів, відмінності в рівнях ферментів та КФК можна віднести за рахунок додаткового призначення КПАК.

Рівні АЛТ і АСТ при другому та третьому дослідженні у пацієнтів як 1-ї, так і 2-ї групи статистично значуще відрізнялися від таких при першому дослідженні ($p < 0,005$; див. табл. 2). При другому та третьому дослідженні критерій значущості різниці рівнів АСТ між групами становив $p = 0,0085$ та $p = 0,0097$, АЛТ – $p = 0,0058$ та $p = 0,0094$ відповідно. Така позитивна динаміка печінкових трансаміназ у пацієнтів 1-ї групи може свідчити про гепатопротективний ефект КПАК.

Результати кількох досліджень припускають, що будь-яке підвищення рівня КФК пов'язано з погіршеним віддаленим прогнозом виживання і що спостерігається пряма залежність між величиною некрозу міокарда та смертністю. У клінічному дослідженні Y. Хуе та співавтори (2007) вивчали додаткові переваги при застосуванні левокарнітину в пацієнтів з ІМ без підйому сегмента ST після ПКВ. 96 пацієнтів були рандомізовані на дві групи: основна – пацієнтам додатково призначали левокарнітин (внутрішньовенні інфузії по

5 г у 1-шу добу, потім по 10 г 3 дні), друга – контрольна. Рівні МВ-фракції КФК через 12 та 24 год після ПКВ були статистично значуще нижчими в основній групі порівняно з контрольною. Також в основній групі відзначали нижчий рівень тропоніну через 8 год після ПКВ. Терапія левокарнітином незалежно асоціювалася з низьким рівнем МВ-фракції КФК ($r = 0,596$; $p < 0,001$) та тропоніну ($r = 0,633$; $p < 0,001$). Ці кореляції вказують на те, що терапія левокарнітином обмежує зону реперфузійного пошкодження міокарда в пацієнтів з ІМ, які перенесли ПКВ [19].

Вивчення динаміки показника КФК у нашому дослідженні виявило прогностично сприятливе та статистично значуще ($p < 0,005$) зниження її рівня на 15–18-ту добу ІМ у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп з подальшим статистично значущим ($p < 0,005$) зниженням в обох групах (відповідно до $(85,1 \pm 35,2)$ од/л в 1-й групі та до $(83,9 \pm 27,2)$ од/л до 5–6-го тижня дослідження (див. табл. 2). Статистично значущої різниці щодо рівня КФК між групами не виявлено.

Дані про стан коронарного резерву, скоротливу функцію ЛШ та внутрішньосерцеву гемодинаміку в пацієнтів обох груп, що отримані неінвазивними методами (ВЕМ та ехокардіографія) та виконані через 2 тиж від розвитку ІМ, в 1-ї і 2-ї групах статистично значуще не відрізнялися (табл. 3). ВЕМ-пробу проводили на 15–18-ту добу дослідження, для її інтерпретації ми використовували загальноприйняті критерії припинення (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2000). Причини припинення ВЕМ-проби в обох групах статистично значуще не відрізнялися.

Середнє значення ППН у пацієнтів 1-ї групи було статистично значуще вищим ($p < 0,05$), ніж у хворих 2-ї групи (див. табл. 3). Виявлено, що при-

ріст ППН за 6 тиж спостереження у пацієнтів 1-ї групи становив 39 % ($p < 0,05$), у пацієнтів 2-ї групи – 29 %. До 5-6-го тижня у пацієнтів 1-ї групи показник Δ ПД/А у відповідь на субмаксимальне фізичне навантаження (номограма Шепарда) статистично значуще знизився ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів 2-ї групи зниження було статистично незначущим ($p = 0,145$). Між групами до третього дослідження показник Δ ПД/А статистично значуще не відрізнявся. Таким чином, толерантність до фізичного навантаження у 1-й групі через 5–6 тижнів стала вищою, ніж при першому дослідженні, що можна розцінити як сприятливу клінічну ознаку.

Незважаючи на зменшення за останні 10 років кількості шлуночкових аритмій, які розвиваються протягом перших двох діб ГІМ, що пояснюється впровадженням у клінічну практику ранньої реваскуляризації міокарда, деякі дослідження вказують на наявність шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків у 5 % хворих у гострій фазі. При цьому встановлено збільшення ризику їх розвитку у випадках, коли перед ГІМ уже була наявна систолічна дисфункція та/або вогнищевий фіброз міокарда ЛШ [7]. Важливо відзначити, що наші попередні уявлення про роль антиаритмічних препаратів у лікуванні шлуночкових аритмій при ГІМ у теперішній час підлягають перегляду. Це пов'язано з найбільш яскравим уявленням складної етапності патогенезу та того, що ефективність і безпека антиаритмічних препаратів багато в чому залежать від вираженості електрофізіологічної гетерогенності різних ділянок міокарда, що є наслідком його ішемії та некрозу. У 2006 р. G. Eбу та співавтори припустили, що аргінін може мати антиаритмічні властивості, що обумовлені його характерними ознаками попередника NO та здатністю відновлювати синусовий ритм [15]. Ендогенна продукція аргініну й таурину може знижуватися при старінні, порушуючи серцевий ритм, тому ці «умовно незамінні» поживні речовини стають «незамінними» і можуть застосовуватися для профілактики захворюваності та смертності. G. Eбу зробив висновок, що аргінін попереджує аритмії шляхом стабілізації NO синусового вузла і таким чином, аритмії, що не мають органічної причини у здорових людей, є ознаками дефіциту таурину та аргініну [15].

У нашому дослідженні нам вдалося прослідкувати динаміку шлуночкових аритмій в обох групах. На початок дослідження за допомогою щоденного електрокардіографічного дослідження в 1-й групі було зафіксовано 9 (30 %) пацієнтів зі шлуночковою аритмією, у 2-й групі – 8 (27 %). До кінця дослідження ми зареєстрували статистично значущі відмінності між групами. У 1-й групі у

1 (3 %) пацієнта продовжували реєструвати шлуночкову аритмію, а в 2-й групі таких пацієнтів було 6 (20 %). Вірогідно, усування дефіциту аргініну за допомогою КПАК впливає на електрофізіологічний баланс, тим самим запобігаючи розвитку шлуночкових аритмій.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки протягом періоду спостереження між групами мали різні тенденції. Так, у пацієнтів 1-й групи до другого дослідження ФВ ЛШ статистично незначучо збільшилася до $(51,9 \pm 5,0)$ % порівняно з показником при першому дослідженні $(48,9 \pm 5,9)$ %, а в пацієнтів 2-ї групи ФВ до другого дослідження знизилася до $(45,6 \pm 6,2)$ % порівняно з показником при першому дослідженні $(48,1 \pm 9,2)$ %. Відомо, що збільшення КСО є важливим предиктором виживання після ГІМ [20]. У пацієнтів 1-ї групи до 5–6-го тижня зафіксовано зниження КСО до $(64,0 \pm 18,6)$ мл порівняно з попереднім дослідженням $(69,9 \pm 21,3)$ мл ($p = 0,192$), в той час як у хворих 2-ї групи цей показник фактично залишився без змін. До кінця дослідження різниця цього показника між групами була статистично значущою ($p < 0,05$). На тлі ішемії під час ГІМ відбувається швидке виснаження депо карнітину. Сприятлива дія левокарнітину обумовлена обмеженням зони ІМ, швидшим відновленням функції міокарда в післяішемічний період та зменшенням ступеня вираження ремоделювання ЛШ після ГІМ [20]. Необхідно відзначити, що в дослідженні CEDIM 2 прийом левокарнітину продовжувався протягом півріччя та було переконливо продемонстровано, що сприятливий ефект левокарнітину спостерігали в найбільш ранні терміни лікування ГІМ. Таким чином, можна припустити, що призначення левокарнітину особливо ефективно в перший тиждень після розвитку переднього ГІМ. Ці результати та дані вищенаведених результатів досліджень, проведених у світі, дають підстави говорити про кардіопротективний ефект КПАК.

Отримані дані свідчать про добру переносність КПАК протягом 6 тиж після ІМ та відсутність побічної дії. За час спостереження в жодного пацієнта не виникло погіршення стану у вигляді коронарної події або клінічних чи гемодинамічних виявів. Закономірно не виявлено впливу КПАК на показники загального аналізу крові. Що стосується рівнів глюкози, креатиніну, АСТ, АЛТ, то в пацієнтів дослідної групи виявлено позитивну динаміку, що, ймовірно, обумовлено відновленням чутливості до інсуліну, нефропротекцією за рахунок додаткової рідини після рентгенконтрастного навантаження та певними протективними ефектами при застосуванні високих доз статинів. Ці результати лежать в основі поліпшення толерантності до фізичного навантаження та відновлення скоротливої функції міокарда в динаміці.

Відновлення коронарного кровообігу, запобігання тромбоутворенню, стримування прогресування атеросклерозу, вплив на процеси післяінфарктного ремоделювання і запобігання розвитку СН – це базис терапії, що застосовується в лікуванні пацієнтів, які перенесли ГІМ. Утім добре відомо, що основою ішемії міокарда внаслідок тромбозу коронарної артерії є каскад складних біохімічних реакцій, що призводить до порушення енергозабезпечення кардіоміоцита з подальшими необерненими наслідками. Тому наявність субстрату для відновлення енергозабезпечення вкрай важлива.

На тлі ішемії під час ГІМ відбувається швидке виснаження депо карнітину. Багато дослідників вважає, що кардіопротекція є невід'ємною складовою адекватної терапії пацієнта з ГІМ, що продемонстровано в рандомізованих дослідженнях. Зокрема, у 2011 р. стали відомі результати багатопроцентного, подвійного сліпого, плацебоконтрольованого клінічного рандомізованого дослідження CEDIM 2 (2330 учасників з гострим переднім ІМ). Основною комбінованою кінцевою точкою була частота розвитку СН або летального випадку протягом 6 міс. Додатковою кінцевою точкою була смертність протягом 5 днів. Протягом 6 міс спостереження частота основної кінцевої точки в групах левокарнітину та плацебо статистично значуще не відрізнялася (9,2 проти 10,5 % відповідно; $p=0,27$). У пацієнтів, що приймали левокарнітин, спостерігалось зниження ранньої смертності (відношення ризиків (ВР) 0,61; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,37–0,98; $p=0,041$). G. Tarantini та співавтори довели, що терапія левокарнітином у пацієнтів з переднім ІМ має протективну дію щодо ремоделювання ЛШ [20].

J. James та співавтори у 2013 р. у метааналізі показали, що застосування левокарнітину в складі терапії пацієнтів, які перенесли ІМ, порівняно з плацебо асоціювалося зі зниженням на 27 % смертності від всіх причин (ВР 0,73; 95 % ДІ 0,54–0,99; ВР 0,78; 95 % ДІ 0,60–1,00; $p>0,05$), статистично значуще зниженням кількості шлуночкових аритмій на 65 % (ВР 0,35; 95 % ДІ 0,21–0,58; $p<0,0001$) та

на 40 % зниженням кількості нападів стенокардії (ВР 0,60; 95 % ДІ 0,50–0,72; $p<0,00001$). Різниця між групами левокарнітину та контролю щодо частоти випадків розвитку СН не досягла рівня статистичної значущості (ВР 0,85; 95 % ДІ 0,67–1,09; $p=0,21$), як і різниця щодо частоти повторних ІМ (ВР 0,78; 95 % ДІ 0,41–1,48; $p=0,45$) [11].

Сприятлива дія левокарнітину обумовлена обмеженням зони ІМ, швидшим відновленням функції міокарда в післяішемічний період та зменшенням ступеня вираження ремоделювання ЛШ після ГІМ [18]. Необхідно відзначити, що в дослідженні CEDIM 2, в якому вивчали застосування левокарнітину протягом 6 міс, було переконливо продемонстровано сприятливий ефект левокарнітину в найбільш ранні терміни лікування ГІМ. Короткотривалий курс призначення комбінованого препарату в цьому дослідженні підтверджує дані щодо ефективності левокарнітину, особливо в перший тиждень після розвитку переднього ГІМ.

Отримані нами дані та вищенаведені результати зарубіжних досліджень дають підстави для висновку про кардіопротективний ефект КПАК [20].

ВИСНОВКИ

1. З огляду на те, що під час гострого інфаркту міокарда відбувається виснаження депо карнітину та аргініну, їх дефіцит передбачає можливість застосування комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину у складі комбінованої терапії пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

2. Застосування комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину в перші 3–15 діб гострого інфаркту міокарда при спостереженні протягом 6 тижнів засвідчило його кардіопротективні, нефропротективні та гепатопротективні властивості.

3. Позитивна динаміка рівня глюкози крові та значущі відмінності між групами свідчать про сприятливий вплив комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину на вуглеводний обмін.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – І.М., В.Ш., Н.Т., збір матеріалу – Н.Т., О.В., Л.Т., огляд літератури, написання статті, статистичне опрацювання даних – І.М., Н.Т., О.В., Л.Т., редактування статті – І.М., В.Ш.

Література

1. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // Рос. мед. журн. – 2003. – № 10. – С. 609–611.
2. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) // JACC. – 1997. – Vol. 30. – P. 260–315. doi 10.1161/01.cir.96.1.345.
3. Amrani M., Gray C.C., Smolenski R.T. et al. The effect of L-arginine on myocardial recovery after cardioplegic arrest and ischemia under moderate and deep hypothermia // Circulation. – 1997. – Vol. 96 (Suppl. 9). – P. 274–279.
4. Baudouin S.V., Bath P., Martin J.F. et al. L-arginine infusion has no effect on systemic haemodynamics in normal volunteers, or systemic and pulmonary haemodynamics in patients with elevated pulmonary vascular resistance // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1993. – Vol. 36. – P. 45–49. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb05890.x.
5. Bode-Boger S.M., Boger R.H., Creutzig A. et al. L-arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy subjects // Clin. Sci. – 1994. – Vol. 87. – P. 303–310. doi: 10.1042/cs0870303.
6. Boger R.H., Mugge A., Bode-Boger S.M. et al. Differential systemic and pulmonary hemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary artery disease or primary pulmonary hypertension // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 34. – P. 323–328.
7. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA and EAPCI task force // Europace. – 2014. – Vol. 16. – P. 1655–1673. doi: 10.1093/europace/euu208.
8. Ceremuzynski L., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 331–333. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00354-8.
9. Clarkson P., Adams M.R., Powe A.J. et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 97. – P. 1989–1994. doi: 10.1175/jci118632.
10. Creager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J. et al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90. – P. 1248–1253. doi: 10.1172/jci115987.
11. DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis // Mayo Clin Proc. – 2013. – Vol. 88 (6). – P. 544–551. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007.
12. Drexler H., Fischell T.A., Pinto F.J. et al. Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant recipients: Relation to vessel wall morphology // Circulation. – 1993. – Vol. 89. – P. 1615–1623.
13. Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1546–1550. doi: 10.1161/01.cir.89.4.1615.
14. Drosatos K., Schulze P.C. Cardiac lipotoxicity: molecular pathways and therapeutic implications // Curr. Heart Fail. Rep. – 2013. – Vol. 10 (2). – P. 109–121. doi: 10.1007/s11897-013-0133-0.
15. Eby G., Halcomb W.W. Elimination of cardiac arrhythmias using oral taurine with L-arginine with case histories: Hypothesis for nitric oxide stabilization of the sinus node // Med. Hypotheses. – 2006. – Vol. 67 (5). – P. 1200–1204. doi: 10.1016/j.mehy.2006.04.055.
16. Lee R., Nitta T., Schmid R.A. et al. Retrograde infusion of lidocaine or L-arginine before reperfusion reduces myocardial infarct size // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 1353–1359. doi: 10.1016/s0003-4975(98)000186-6.
17. Lerman A., Burnett J.C., Higano S.T. et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2123–2128. doi: 10.1161/01.cir.97.21.2123.
18. Mizuno T., Watanabe M., Sakamoto T., Sunamori M. L-arginine, a nitric oxide precursor, attenuates ischemia-reperfusion injury by inhibiting inositol-1,4,5-triphosphate // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol. 115. – P. 931–936. doi: 10.1016/s0022-5223(98)70376-9.
19. Stone G.W., Mehran R., Dangas G. et al. Differential Impact on Survival of Electrocardiographic Q-Wave Versus Enzymatic Myocardial Infarction After Percutaneous Intervention: a device-specific analysis of 7147 patients // Circulation. – 2011. – Vol. 104 (6). – P. 642–647. doi: 10.1161/hc3101.093902.
20. Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction // Cardiology. – 2011. – Vol. 106 (4). – P. 77–84. doi: 10.1159/000093131.
21. Wallace A.W., Ratcliffe M.B., Galindez D., Kong J.S. L-Arginine Infusion Dilates Coronary Vasculature in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 90, N6. – P. 1577–1586. doi: 10.1097/00000542-199906000-00013.
22. Xu Y., Jiang W., Chen G. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis // Adv. Clin. Exp. Med. – 2017. – Vol. 26 (2). – P. 333–338. doi: 10.17219/acem/61609.

Эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина в терапии пациентов с острым инфарктом миокарда

В.А. Шумаков, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина, Л.П. Терешкевич, И.Э. Малиновская

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

Цель работы – оценить эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина (КПАК) как дополнения к стандартной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материалы и методы. В исследование включили 60 больных в возрасте в среднем (48,9±19,2) года с верифицированным диагнозом ОИМ, после перкутанного коронарного вмешательства. Срок наблюдения – 6 нед. Пациенты были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу вошло 30 больных, которые, помимо стандартной терапии, получали КПАК (Тиворель, Юрия-Фарм, Украина) в виде внутривенной инфузии 100 мл 1 раз в сутки, начиная с 3–7-х суток ОИМ в течение 10 суток. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов, у которых применяли только стандартную терапию (двойная антитромбоцитарная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, статины). Всем пациентам проводили эхокардиографию с оценкой объемных показателей и фракции выброса по Simpson, велоэргометрию, лабораторные тесты.

Результаты и обсуждение. Дополнительное назначение КПАК к стандартной терапии обусловило снижение уровня глюкозы до референтных значений (6,1±2,8) ммоль/л по сравнению с (7,2±3,3) ммоль/л (p<0,05) у пациентов 2-й группы, в которой уровень глюкозы так и не приблизился к референтному диапазону. Уровень креатинина у больных 1-й группы во время третьего исследования статистически значимо (p<0,005) снизился по сравнению с первым исследованием (с (124,0±20,1) до (103,6±18,1) ммоль/л). У пациентов 2-й группы этот показатель составил (121,2±18,1) и (124,8±17,4) ммоль/л при первом и третьем исследовании соответственно. Среднее значение пороговой мощности нагрузки у пациентов 1-й группы достигло (107,5±30,9) Вт и было статистически значимо (p<0,05) выше по сравнению с таковым у больных 2-й группы ((99,4±2,4) Вт). Отношение разницы двойного произведения выполненной работы (ДДП/А) в ответ на субмаксимальную физическую нагрузку в 1-й группе на 15–18-е сутки составило 2,8±1,8, а в группе контроля – 2,4±2,2. К 5-6-й неделе в 1-й группе показатель ДДП/А статистически значимо (p<0,05) снизился до 2,1±0,6 по сравнению с 2,3±1,4 во 2-й группе. Таким образом, толерантность к физической нагрузке у пациентов 1-й группы через 5–6 нед стала выше, чем при первом исследовании, можно расценить как благоприятный клинический признак. Показатели внутрисердечной гемодинамики в течение периода наблюдения между группами имели различные тенденции. Так, у пациентов 1-й группы во втором исследовании фракция выброса увеличилась до (51,9±5,0) % по сравнению с первым исследованием ((48,9±5,9) %; p=0,189), а у пациентов 2-й группы ко второму исследованию этот показатель снизился до (45,6±6,2) % по сравнению с первым ((48,1±9,2) %; p=0,201). У пациентов 1-й группы к 5–6-й неделе зафиксировано снижение конечносистолического объема до (64,0±18,6) мл по сравнению с предыдущим исследованием ((69,9±21,3) мл; p=0,192), тогда как у больных 2-й группы этот показатель остался фактически без изменений. К концу исследования различия этого показателя между группами были статистически значимы (p<0,05).

Выводы. Учитывая то, что во время ОИМ истощается депо карнитина и аргинина, их дефицит предусматривает возможность применения КПАК в составе комбинированной терапии у пациентов с ОИМ. Применение КПАК в первые 3–15 суток ОИМ при наблюдении в течение 6 нед продемонстрировало кардиопротекторный, нефропротекторный и гепатопротекторный эффекты препарата. Положительная динамика уровня глюкозы крови и значимые различия между группами свидетельствуют о позитивном влиянии КПАК на углеводный обмен.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктный период, кардиореабилитация, L-аргинин, L-карнитин.

Treatment with L-carnitine and L-arginine complex therapy patients with acute myocardial infarction

V.O. Shumakov, N.M. Tereshchenko, O.V. Voloshina, L.P. Tereshkevych, I.E. Malinovska

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

The aim – to evaluate the effectiveness L-carnitine and L-arginine complex in addition to standard therapy for patients with acute myocardial infarction (AMI).

Materials and methods. The study included 60 patients whose average age was 48.9±19.2 years, with a verified diagnosis of AMI followed percutaneous coronary intervention. The observation period lasted 6 weeks. Patients were randomized into 2 groups. The first group included 30 patients, who received Tivorel (Yuria-Pharm, Ukraine) intravenous infusion of 100 ml once a day in addition to standard therapy, starting from 3–7 days of AMI for 10 days. The second group – 30 patients received only standard therapy (dual antiplatelet therapy, ACE inhibitors, β-blockers, statins). During the study, all patients underwent echocardiography with an assessment of volumetric parameters and ejection fraction (EF, Simpson), end diastolic volume, end systolic volume (ESV), bicycle ergometry, laboratory tests.

Results and discussion. An additional appointment l-carnitine & l-arginine complex leads to a decrease in glucose levels to reference levels 6.1 ± 2.8 mmol/l, in comparison with patients in the control group 7.2 ± 3.3 mmol/l ($p < 0.05$), where the glucose level did not approach the reference range. Creatinine in patients of 1st group compared with the first study was 124.0 ± 20.1 mmol/l, the creatinine level had a significant decrease 103.6 ± 18.1 mmol/l ($p < 0.005$). The creatinine level in patients of 2nd group was 121.2 ± 18.1 and 124.8 ± 17.4 mmol/l in the first and third studies, respectively ($p = 0.245$). The average value of the threshold load power in patients of 1st group reached the mark 107.5 ± 30.9 Wt ($p < 0.05$) compared with 2nd group 99.4 ± 24.9 Wt. The ratio of the difference of the double product to the work performed ($\Delta DP/A$) in response to submaximal physical activity in 1st group on the 15-18th day amounted to 2.8 ± 1.8 , and in 2nd group – 2.4 ± 2.2 . Up to 5–6 weeks in 1st group, the $\Delta DP/A$ indicator decreased 2.1 ± 0.6 ($p < 0.05$) compared with the $\Delta DP/A$ indicator of patients of 2nd group 2.3 ± 1.4 ($p = 0.145$). Thus, exercise tolerance in 1st group after 5–6 weeks became higher than during the first study, that can be regarded as a favorable clinical sign. Indices of intracardiac hemodynamics during the observation period between groups had different trends. So in patients from the 1st group the EF increased to 51.9 ± 5.0 % compared with the first study 48.9 ± 5.9 % ($p = 0.189$) before the second examination, and in patients of the 2nd group, EF to the second study decreased by 45.6 ± 6.2 % compared with the first 48.1 ± 9.2 % ($p = 0.21$). In patients of 1st group, up to 5–6 weeks, a decrease in ESV in 64.0 ± 18.6 ml was recorded compared with the previous study 69.9 ± 21.3 ml ($p = 0.192$), while in the 2nd group this indicator actually remained unchanged. By the end of the study, the difference in this indicator between groups was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions. Considering that depletion of carnitine and arginine depot during AMI, their deficiency implies the possibility using of l-carnitine and l-arginine complex as a part of combination therapy for patients with AMI. The use of l-carnitine and l-arginine complex on the first 3–15 days of AMI with observation during 6 weeks demonstrated its cardioprotective, nephroprotective and hepatoprotective properties. The positive dynamics of glucose levels and the significant differences between the groups indicate a favorable effect of l-carnitine and l-arginine complex for carbohydrate metabolism.

Key words: myocardial infarction, post-infarction period, cardiorehabilitation, L-arginine, L-carnitine.

Конгрес Європейського товариства кардіологів – 2019

У нинішньому році черговий конгрес Європейського товариства кардіологів (ESC Congress – 2019) проходив 31 серпня – 4 вересня в Парижі (Франція). Цього разу він проводився спільно зі Світовим конгресом кардіологів (World Congress of Cardiology). Це наймасштабніший форум, на якому обговорювалися питання, присвячені як серцево-судинним захворюванням, так і суміжним дисциплінам; це конгрес, який сприяє втіленню в практику останніх досягнень клінічних випробувань, сучасних відкриттів і новітніх технологій профілактики, діагностики та лікування хвороб. Головні завдання, які ставили перед собою організатори конгресу, – обговорення найважливіших проблем у лікуванні серцево-судинних захворювань, огляд останніх досягнень у кардіології та їх впровадження в сучасну клінічну практику на основі доказової медицини.

Цього року конгрес відвідали понад 31 000 учасників зі 150 країн, 5 континентів. Було представлено 4500 тез, 400 доповідей, проведено понад 500 експертних сесій, 200 сателітних симпозіумів.

Традиційно на конгресі були представлені оновлені клінічні рекомендації: щодо ведення пацієнтів з хронічним коронарним синдромом, із суправентрикулярною тахікардією, з цукровим діабетом, предіабетом і серцево-судинними захворюваннями, з діагностики та лікування пацієнтів з гострою легеневою емболією, з лікування дисліпідемії.

Серед основних досліджень, представлених на конгресі Європейського товариства кардіологів – 2019, слід відзначити ISAR-REACT 5, GALACTIC, SwedeHF, RAPID-TnT, POPular Genetics, ASPREE, COMPLETE, PARAGON HF.

Україна була представлена чисельною делегацією, було зроблено понад 20 постерних доповідей, з яких 3 тези були відібрані як модеровані презентації.

Загалом наукова програма конгресу була організована на високому рівні, були представлені найновіші досягнення в галузі медицини, насамперед стосовно серцево-судинних захворювань – найбільшої причини смертності. Місія Європейського товариства кардіологів полягає у прагненні до поліпшення виживання таких хворих, пропагуванні здорового способу життя з метою допомогти людям жити довше, здоровіше і продуктивніше.

Щороку Європейське товариство кардіологів нагороджує видатних людей на знак визнання їхніх досягнень. Товариство має сподівання, що інформація про видатних кардіологів, які зробили великий внесок у медицину, стане джерелом натхнення для майбутніх поколінь. Цьогоріч було присуджено три золоті медалі Європейського товариства кардіологів за значний внесок у практичну медицину: професорові Mariell Jessup (США) – за досягнення в галузі серцевої недостатності та трансплантації серця; професорові Hugo A Katus (Німеччина) – за відкриття серцевого тропоніну T, цей винахід змінив практику кардіології, особливо в галузі гострого коронарного синдрому та серцевої недостатності; професору Christine Seidman (США) – за відкриття генетичних основ порушень серцевого м'яза, включаючи гіпертрофічну і дилатаційну кардіоміопатії та природжені захворювання серця.

Основними темами конгресу були ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, аритмії, серцева недостатність, також у центрі уваги конгресу була кардіонкологія. Окремі симпозіуми були присвячені питанням профілактики та реабілітації серцево-судинних захворювань.

На виставці конгресу були представлені національні кардіологічні товариства та авторитетні міжнародні організації, такі як Всесвітня федерація серця, Американська колегія кардіологів, Американська асоціація серця, Європейське това-

риство гіпертензії, Європейське товариство атеросклерозу тощо.

На стенді Всеукраїнської асоціації кардіологів України, яка вже 16 років поспіль бере участь у роботі конгресів, висвітлювалася діяльність асоціації та вітчизняної кардіологічної науки в цілому. До роботи на стенді залучили найкращих науковців та лікарів, а також молодих учених за підтримки асоціації та Європейського товариства кардіологів. На стенді Всеукраїнської асоціації кардіологів України можна було отримати інформацію про досягнення вітчизняної кардіології, оновлений Український кардіологічний журнал, майбутні наукові заходи, зокрема про наступний Національний конгрес кардіологів. Стенд відвідали численні гості з різних країн світу, національних товариств, преса, оргкомітет конгресу та керівництво Європейського товариства кардіологів.

Примітно, що для молодих кардіологів – майбутніх учених були організовані 10 освітніх сесій із

загальних питань кардіології, невідкладної допомоги, з інтервенційної кардіології, електрофізіології, медичної статистики, клінічних досліджень. Для молодих учених і лікарів відкрито широкі можливості підвищення професійного рівня, стажування, обміну досвідом, отримання грантів та фінансової допомоги. Так, Всеукраїнська асоціація кардіологів України надає підтримку активним членам асоціації та молодим ученим, лікарям, зокрема за програмою *Cardiologists of Tomorrow*. Європейське товариство кардіологів пропонує низку грантів, інформація про які доступна на сайті www.escardio.org, надає безкоштовну реєстрацію вченим, тези доповідей яких прийнято до програми, тощо. Цього року рекордна кількість молодих учених з України отримали повні гранти для участі у конгресі.

Наступного року Європейський конгрес кардіологів відзначить своє 70-річчя. Конгрес ESC – 2020 пройде у вересні в Амстердамі. Тези приймають з грудня 2019 року.

*Підготував С.М. Кожухов, д. мед. н.,
координатор стенду Асоціації кардіологів України*

РЕЗОЛЮЦІЯ

XX Національного конгресу кардіологів України (Київ, 25–27 вересня 2019 року)

XX Національний конгрес кардіологів України був присвячений новітнім досягненням теоретичної та практичної кардіології та індивідуалізованому підходу до лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями і коморбідністю на основі доказової медицини.

Під час відкриття були оголошені вітання від Президента України, Кабінету міністрів України, Верховної Ради, Національної академії наук України, Національної академії медичних наук України.

У роботі конгресу взяли участь близько 3800 українських лікарів та науковців, а також фахівці з Німеччини, Литви, Польщі, Великої Британії, Білорусі. Відбулося 11 пленарних, 17 секційних засідань, 19 круглих столів, 13 науково-практичних симпозіумів. Заслухано 302 доповіді, з яких 12 зроблено молодими вченими, та обговорено 72 стендових повідомлення. Провідними вітчизняними та іноземними вченими прочитано 19 лекцій. Були проведені 2 прямі трансляції (телемости) з Університетом Святого Луки (Канзас-сіті, США) щодо попередження атеротромботичних подій у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця із супутніми захворюваннями, а також сучасних аспектів лікування хворих із гострим коронарним синдромом і цукровим діабетом.

Організовано виставку сучасних лікарських засобів, виробів медичного призначення і фахових спеціалізованих видань.

Під час конгресу було проведено пресконференцію для масмедіа «Раптова серцева смерть як епідемія сторіччя». Для учасників конгресу (кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів) за різними напрямками сучасної кардіології проведено 18 майстер-класів.

У рамках конгресу проведені спільне засідання Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Асоціації кардіохірургів України та Асоціації інтервенційних кардіологів України; спільне засідання Європейського товариства з атеросклерозу, Українського товариства з атеросклерозу та Польської ліпідної асоціації; спільне засідання аритмологів країн Східної та Центральної Європи.

Програма конгресу, висвітлюючи найбільш актуальні наукові питання і проблеми кардіологічної служби, охоплювала основні досягнення,

висновки та результати останніх міжнародних і вітчизняних досліджень. Особливу увагу приділено питанням коморбідності та стрес-асоційованих розладів в умовах збройного конфлікту, які розглянуті з фахівцями суміжних спеціальностей: неврологами, психологами, ендокринологами, нефрологами, акушерами-гінекологами, серцево-судинними хірургами. Для лікарів за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина» організовані школи лікаря-практика «Кардіологія для сімейних лікарів» і курс лекцій «Базисні основи аритмології». Під час окремої сесії обговорено проблеми стрес-асоційованих психосоматичних розладів в умовах збройного конфлікту. Традиційно розглядалися питання клінічної фармакології і раціональної фармакотерапії та застосування діагностичних біомаркерів при серцево-судинних захворюваннях.

На генеральній асамблеї заслухано річний звіт президента Всеукраїнської асоціації кардіологів України академіка НАМН України В.М. Коваленка про роботу асоціації, затверджено нову класифікацію міокардитів, консенсус експертів з біомаркерів у кардіології, обговорено нові заплановані до затвердження документи – стандарти діагностики та лікування серцево-судинних захворювань (тромбоемболії легеневої артерії, суправентрикулярних тахікардій; цукрового діабету, передіабету та серцево-судинних захворювань; дисліпідемій; хронічних коронарних синдромів).

Серед досягнень вітчизняної кардіології конгресом відзначені:

- тривала участь в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології»;
- продовження участі в міжнародних реєстрах із серцевої недостатності (G-CHF, HF III Registry), фібриляції передсердь (GARFIELD-AF), із сімейних гіперхолестеринемій (ScreenPro FH та EAS-FHSC), завершення аналізу світового реєстру QUALIFY із серцевої недостатності;
- продовження роботи «Регіональних реперфузійних мереж», у межах яких проводиться реперфузійна терапія з використанням первинних перкутанних втручань та фібринолітичної терапії;
- продовження ефективного функціонування «Реєстру перкутанних коронарних втручань»,

який висвітлює найближчі та віддалені результати стентувань у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією і без елевації сегмента ST та пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця;

- продовження проведення безкоштовного генетичного типування в міжнародних лабораторіях усіх хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. На вересень 2019 року встановлено і генетично підтверджено діагноз у 19 хворих;

- продовження роботи центрів з діагностики та лікування сімейних (гомозиготних та гетерозиготних) дисліпидемій у 4 регіонах України (Київ, Харків, Дніпро, Івано-Франківськ);

- створення громадської організації хворих із сімейною гіперхолестеринемією під патронатом Українського товариства з атеросклерозу;

- скерування Всеукраїнською асоціацією кардіологів України, Українським товариством з атеросклерозу, Асоціацією дитячих кардіоревматологів м. Києва і Громадською організацією хворих із сімейною гіперхолестеринемією листа із проханням внести гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію до переліку орфанних захворювань МОЗ України;

- продовження роботи освітніх «Ліпідних шкіл», «Шкіл із серцевої недостатності», «Шкіл з аритмології», проведення майстер-класів з порушень серцевого ритму, тромбозів та емболій для кардіологів і сімейних лікарів у регіонах України;

- забезпечення співпраці з кардіохірургами, неврологами, ендокринологами, нефрологами, гінекологами, сімейними лікарями та андрологами щодо пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень;

- продовження спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів впровадження алгоритму періопераційної діагностики та післяопераційного ведення хворих із множинним коронарним атеросклерозом і цукровим діабетом 2-го типу, довгострокове вивчення особливостей прогресування коронарного атеросклерозу та перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з гіпотиреозом після проведення аортокоронарного шунтування;

- участь у засіданнях правління Європейського товариства кардіологів (ESC), Міжнародного товариства з атеросклерозу (IAS), Європейського товариства з атеросклерозу (EAS), Європейської асоціації ритму серця (EHRA), Асоціації з невідкладної кардіології (ACCA), Асоціації з інтервенційної кардіології, Асоціації із серцевої недостатності (HFA), робочої групи Європейського товариства кардіологів з кардіоваскулярної фармакотерапії (WG CVP);

- створення алгоритмів діагностики та лікування невідкладних серцево-судинних станів та

їх видання у вигляді окремих кишенькових книжок;

- нове видання розборів клінічних випадків та сценаріїв у невідкладній кардіології на основі сучасних національних і міжнародних рекомендацій;

- продовження проведення спеціалізованого циклу «Клінічна аритмологія та електрофізіологія» на базі кафедри кардіології НМАПО;

- здійснення виїздів до Луганської та Донецької областей (Маріуполь, Краматорськ, Северодонецьк) для огляду хворих, програмування кардіостимуляторів та проведення конференцій з лікарями;

- функціонування інтернет-сайту Української асоціації фахівців із серцевої недостатності для лікарів та пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю;

- продовження видання фахових журналів «Український кардіологічний журнал», «Артеріальна гіпертензія», «Аритмологія», «Серцева недостатність. Клінічна практика», «Medicine Review».

Водночас залишається низка невіршених питань:

- не втрачає гостроти проблема фінансування невідкладної та планової допомоги кардіологічним хворим і заробітної плати медичних працівників;

- відсутнє державне страхування хворих на серцево-судинні захворювання;

- відсутній державний статистичний реєстр хворих на гострий коронарний синдром з підйомом та без підйому сегмента ST, порушення ритму серця, легеневу артеріальну гіпертензію, гостру та хронічну серцеву недостатність, венозний тромбоемболізм;

- не узгоджені правові стосунки лікаря і пацієнта;

- недостатній рівень пропагування здорового способу життя та значення чинників ризику серцево-судинних захворювань на державному рівні в засобах масової інформації;

- недостатньо проводиться оцінка серцево-судинного ризику та корекція чинників ризику у хворих на артеріальну гіпертензію;

- украй недостатня кількість процедур з імплантації кардіовертерів-дефібриляторів та СРТ-пристроїв;

- брак належної підтримки проведення популяційних досліджень, спрямованих на виявлення медико-соціальних чинників ризику серцево-судинних захворювань серед населення України;

- недостатня об'єктивізація причин смерті, що призводить до штучного перебільшення цього показника в структурі смертності від хвороб систе-

ми кровообігу і спотворення статистичної звітності, що суттєво відрізняє Україну.

Під час обговорення виступів та дискусій на Конгресі були визначені такі **перспективні напрями наукових досліджень і заходи в практичній кардіології**:

- наполягання на впровадженні Державної програми профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2020–2025 роки;
- регулярний (кожні 4 роки) перегляд стандартів профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань згідно з європейськими рекомендаціями;

- порушення клопотання перед МОЗ щодо необхідності продовження створення уніфікованих національних рекомендацій і стандартів щодо діагностики й лікування основних серцево-судинних захворювань;

- постійне формування позитивної мотивації в населення щодо необхідності профілактики артеріальної гіпертензії і корекції основних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, розповсюдження санітарно-просвітницьких матеріалів, що пропагують здоровий спосіб життя з використанням можливостей радіо, телебачення, преси. Створення методичного забезпечення для організації профілактики серцево-судинних захворювань на державному рівні;

- забезпечення співпраці з сімейними лікарями, неврологами, ендокринологами та нефрологами щодо пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень для підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень;

- продовження співпраці з провідними фахівцями військової медицини з метою зниження захворюваності, смертності, збільшення середньої тривалості життя в умовах наслідків бойових дій;

- продовження проведення освітніх шкіл і майстер-класів з аритмології, венозного тромбоемболізму, серцевої недостатності, ліпідних шкіл у різних регіонах України з наголосом на освіті лікарів первинної ланки;

- подальше впровадження інвазивних та апаратних методів діагностики й лікування порушень ритму і провідності серця, хронічної серцевої недостатності (радіочастотна абляція, багатоканальна кардіостимуляція та імплантація кардіовертерів-дефібриляторів). Продовження роботи з виявлення пацієнтів, які потребують імплантації кардіостимуляторів, кардіовертерів-дефібриляторів, пристроїв для ресинхронізувальної терапії з метою повного забезпечення вторинної профілактики раптової серцевої смерті;

- створення спільних з Асоціацією анестезіологів та серцево-судинних хірургів України стандартів діагностики та надання допомоги при невідкладних серцево-судинних станах;

- створення разом з Асоціацією неврологів України, Асоціацією анестезіологів України національних рекомендацій з лікування гіпертензивних станів;

- розширення обсягу генетичного типування хворих із сімейною гіперхолестеринемією;

- продовження формування бази даних, що надходить до міжнародного ScreenPro FH та європейського EAS-FHSC реєстрів із сімейною гіперхолестеринемією та розширення залучення регіональних центрів до формування Національного реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією.

- внесення до переліку орфанних захворювань МОЗ України сімейної гіперхолестеринемії, що дозволить пацієнтам отримувати державне фінансування для проведення лікування вартісними лікарськими засобами;

- продовження і розширення «Реєстру інтервенційних коронарних втручань» з метою ефективного аналізу результатів роботи в клініках України;

- продовження участі Всеукраїнської асоціації кардіологів України в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології»;

- продовження участі в європейській ініціативі «Дефібрилятор для життя»;

- видання спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів посібників та настанов, які забезпечують етапність і спадкоємність кардіологічної та кардіохірургічної допомоги хворим;

- продовження імплементації наукових і практичних розробок щодо вдосконалення диференційної діагностики міокардиту та інших некоронарних захворювань, зокрема кардіоміопатій, рідкісних та орфанних захворювань серця та запровадження нових технологій фармакотерапевтичної інтервенції;

- підтримання ініціативи щодо створення експертних центрів з діагностики та лікування легеневої гіпертензії, зокрема хірургічних центрів для лікування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії;

- сприяння створенню єдиного реєстру пацієнтів з легеневою гіпертензією, які потребують специфічної її терапії;

- забезпечення кваліфікованої системи відбору пацієнтів для трансплантації легень та підтримання створення рекомендацій щодо ведення пацієнтів після трансплантації.

До відома авторів

Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей або метаданих у реферативних наукометричних базах, до яких входить журнал (зокрема Google Академія, «Наукова періодика України», РИНЦ, системі CrossRef та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу» (www.ucardioj.com.ua).

2. Стаття (українською, англійською або російською мовою) повинна супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті повинні стояти підписи всіх авторів. Сторінки із зазначеною інформацією слід відсканувати і надіслати електронною поштою у форматі *.jpg* або *.pdf*.

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові всіх авторів статті, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, контактні дані. **За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті.** Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на про-

ведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проєкту статті, редагування тексту тощо.

7. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

8. Оригінальні статті повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

9. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі *.tif* або *.jpg*. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їх змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання.

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами, яке має містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, назву установи, ключові слова, мету, інформацію про матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Резюме до оригінальних досліджень має бути структурованим. Обсяг резюме – до 3000 знаків з пробілами.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 25 джерел, в оглядах літератури – не більше 40 джерел) слід складати виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. **Якщо стаття має цифровий ідентифікатор DOI, його обов'язково слід зазначити наприкінці опису джерела.** На всі джерела літератури обов'яз-

ково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

12. **Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури латиницею (References), який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься відповідно до вимог міжнародних баз даних.** Якщо в наведеному джерелі кількість авторів – п'ять і більше, то в списку References необхідно зазначати **прізвища всіх авторів без винятку.** Структура бібліографічного посилання для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, має виглядати так: всі автори (транслітерація), назва англійською (брати з англійського резюме), назва видання курсивом (транслітерація і англійський переклад), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках – (in Ukr.) або (in Russ.). Джерела, які в основному списку подаються латиницею, повторюються в списку References, але роз-

ділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. У статтях потрібно використовувати систему СІ і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи».

15. Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

16. Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.

17. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на адресу видавництва: 4w@4w.com.ua

Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури¹

Для статей кирилицею:

Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Назарчук О.А., Палій В.Г., Гончар О.О. та ін. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних матеріалів // Клініч. фармація. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 8–11.

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

Nazarchuk OA, Paliy VG, Gonchar OO, Oliynyk DP, Nazarchuk GG, Paliy IG. The microbiological analysis of the effectiveness of modern antiseptics and antimicrobial materials. *Klinichna farmatsiia [Clinical pharmacy]*. 2014;18(4):8–11(in Ukr.).

Для статей латиницею:

Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (8). – P. 1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008;117(8):1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

Для монографій кирилицею:

Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь. – Київ: Четверта хвиля, 2011. – 192 с.

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

Dziak GV, Zharinov OI. Atrial fibrillation. Kyiv: Chetverta hvylya, 2011. 192 p. (in Ukr.).

¹ Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно зі стандартом СВЕ. Списки літератури латиницею публікуються на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).