

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 PИHЦ, системі CrossRef

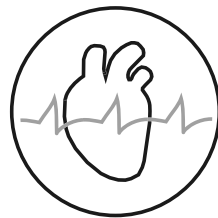
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том
27

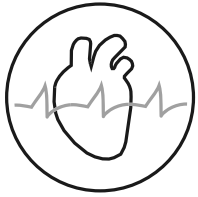
Номер
1

2020



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2020



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

м. Київ, Україна, 03039

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 17.03.2020 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 6

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Ювілеї / Jubilees

Василь Михайлович Корнацький
(до 70-річчя від дня народження)

7 Vasyl Mykhailovych Kornatskyi
(to the 70th anniversary)

Юрій Миколайович Сіренко
(до 60-річчя від дня народження)

9 Yurii Mykolayovych Sirenko
(to the 60th anniversary)

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Прижиттєва діагностика інтраміокардіальної геморагії в пацієнтів з інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST: поширеність, зв'язок із функцією ендотелію та значення для розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко,
Є.Б. Єршова, О.І. Іркін, С.М. Кожухов,
А.О. Степура, О.В. Бачинський, Д.О. Білий

13 Intramyocardial hemorrhage in patients with ST elevation myocardial infarction: prevalence, association with endothelial function, and significance for the development of postinfarction left ventricular dilatation

Ya.M. Lutay, O.M. Parkhomenko,
Ye.B. Yershova, O.I. Irkin, S.M. Kozhukhov,
A.O. Stepura, O.V. Bachynskiy, D.O. Bilyi

Венозні тромбози й емболії / Venous thrombosis and embolism

Коагуляційні властивості системи зсідання крові при гострій тромбоемболії легеневої артерії та їх зміни на тлі проведеної системної тромболітичної терапії в пацієнтів з різним ризиком госпітальної летальності

О.А. Коваль, О.М. Клыгуненко,
О.Ю. Муризіна

27 Coagulation properties of the blood coagulation system in acute pulmonary embolism and their dynamics against the background of systemic thrombolytic therapy for patients with different risk of hospital mortality

O.A. Koval, O.M. Klygunenko,
O.Yu. Muryzina

Клінічна фармакологія / Clinical pharmacology

Едаравон у профілактиці контраст-індукованого гострого ураження нирок

Д.Д. Іванов, М.Д. Іванова, І.І. Бурлаченко

39 Edaravone in contrast-induced acute kidney injury prophelaxis

D.D. Ivanov, M.D. Ivanova, I.I. Burlachenko

Випадок із практики / Case report

Клінічний випадок легеневої гіпертензії, асоційованої з рідкісною хворобою легень

Г.Д. Радченко, С.М. Кушнір, Ю.М. Сіренко

45

Clinical case of pulmonary hypertension, associated with rare lung disease

G.D. Radchenko, S.M. Kushnir, Yu.M. Sirenko

Практичні рекомендації / Practical guidelines

Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та ведення пацієнтів з хронічними коронарними синдромами 2019 року: Робоча група Європейського товариства кардіологів з питань діагностики та ведення пацієнтів з хронічними коронарними синдромами

J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste, D. Capodanno, E. Barbato, C. Funck-Brentano, E. Prescott, R.F. Storey, C. Deaton, T. Cuisset, S. Agewall, K. Dickstein, T. Edvardsen, J. Escaned, B.J. Gersh, P. Svitil, M. Gilard, D. Hasdai, R. Hatala, F. Mahfoud, J. Masip, C. Muneretto, M. Valgimigli, S. Achenbach, J.J. Bax

58

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology

J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste, D. Capodanno, E. Barbato, C. Funck-Brentano, E. Prescott, R.F. Storey, C. Deaton, T. Cuisset, S. Agewall, K. Dickstein, T. Edvardsen, J. Escaned, B.J. Gersh, P. Svitil, M. Gilard, D. Hasdai, R. Hatala, F. Mahfoud, J. Masip, C. Muneretto, M. Valgimigli, S. Achenbach, J.J. Bax

Некролог / Obituary

Пам'яті Миколи Кузьмича Фуркала (1923–2020)

101

In memory of Mykola Kuzmych Furkalo (1923–2020)

Інформація / Information

До відома авторів

103

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

Василь Михайлович Корнацький

(до 70-річчя від дня народження)



8 січня 2020 року виповнилося 70 років заслуженому лікарю України, лауреатові Державної премії України в галузі науки і техніки, заступнику директора ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктору медичних наук, професорові Василю Михайловичу Корнацькому.

Дитинство та юність Василя Михайловича Корнацького пройшли в містечку Заліщики Тернопільської області. Вирішивши пов'язати своє життя з медициною, він обрав Чернівецький державний медичний інститут, після закінчення якого отримав розподіл до сільської лікарні на Чернігівщині. У 1977 році повернувся на рідну Тернопільщину, де очолив спочатку сільську, а згодом районну лікарню. За 12 років Василь Михайлович зумів розбудувати та підняти застарілі заклади на якісно новий рівень, розвивав реабілітаційну медицину на Західній Україні, будучи головним лікарем санаторію «Медобори».

1992 року захистив кандидатську дисертацію за спеціальністю «Ревматологія», 2002 року – докторську дисертацію за спеціальністю «Соціальна медицина».

У 1994 році обійняв посаду заступника начальника Головного управління лікувально-профілактичної допомоги МОЗ України. Протягом останніх 23 років, із 1997 року, Василь Михайлович Корнацький – заступник директора з клінічної роботи ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України та головний лікар закладу.

В.М. Корнацький – автор понад 200 наукових праць, з яких 30 монографій та посібників. Науковий керівник 6 кандидатських дисертацій, науковий консультант 4 докторських дисертацій.

Серед основних праць, співавтором яких був В.М. Корнацький, слід відзначити такі: «Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України» (2002), «Вартість та ціноутворення кардіологічної допомоги в Україні» (2005), «Академік Стражеско та сучасність» (2006), «Державні цільові програми покращення здоров'я народу» (2007), «Хвороби системи кровообігу і психічне здоров'я» (2009), «Етичні аспекти досліджень лікарських засобів в Україні» (2010).

Наразі напрямами наукових досліджень професора В.М. Корнацького є медико-соціальні про-

блеми кардіології; питання етичності експертизи клінічних досліджень лікарських засобів. У 2019 р. В.М. Корнацький у групі військових-науковців став лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки за вивчення проблем стрес-асоційованих розладів здоров'я в умовах збройного конфлікту.

Василь Михайлович Корнацький – заслужений лікар України, відмінник охорони здоров'я України. Відзначений орденом «За заслуги» III (2000), II (2016) ступенів, медаллю імені М.І. Пирогова, медаллю імені академіка М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я», Почесною грамотою Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Національної ака-

демії медичних наук України, Української ради миру, Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

Непересічну особистість Василя Михайловича відрізняють природний талант і здібності, неймовірна працелюбність, невичерпна енергія та жага до пізнання.

Всеукраїнська асоціація кардіологів України, співробітники ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України», редакційна колегія «Українського кардіологічного журналу», колеги та учні щиро вітають ювіляра і бажають Василю Михайловичу міцного здоров'я, жаги до життя та нових звершень на професійній, науковій і творчій ниві!

Юрій Миколайович Сіренко

(до 60-річчя від дня народження)



1 січня відзначив 60-річний ювілей один із провідних кардіологів України, лауреат Державної премії України, заслужений лікар України, президент Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації, завідувач відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко.

Юрій Миколайович народився у м. Львові. У 1982 р. з відзнакою закінчив Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця. Працював у відділенні реанімації Київської міської клінічної лікарні імені Жовтневої революції. У 1987 р. його запросили на посаду старшого наукового співробітника відділення гострої коронарної недостатності Київського науково-дослідного інституту імені академіка М.Д. Стражеска. Упродовж наступних років обіймав посаду провідного наукового співробітника відділення реанімації та інтенсивної терапії, завідував лабораторією екстракорпоральних методів лікування. З 1994 р. працює завідувачем відділення симптоматичних артеріальних гіпер-

тензій ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

У 1987 р. захистив кандидатську дисертацію, а у 1992 р. – докторську, у 1995 р. отримав звання професора. Основними напрямками наукової діяльності Юрія Миколайовича є впровадження нових методів обстеження хворих на артеріальну гіпертензію, дослідження клінічних та патофізіологічних аспектів дії антигіпертензивних препаратів, пошуки шляхів оптимізації контролю артеріального тиску на популяційному рівні, впровадження нових технологій лікування хворих з артеріальною гіпертензією, впровадження нових рекомендацій щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

У 2014 р. із ентузіазмом Юрій Миколайович взявся за організацію центру легеневої гіпертензії, тож до наукових напрямків діяльності додалися методи діагностики й лікування легеневої артеріальної гіпертензії, впровадження нових технологій і рекомендацій лікування цієї патології в Україні. Ю.М. Сіренко є визнаним фахівцем у галузі артеріальної гіпертензії Європейського товариства

гіпертензії та Міжнародного товариства гіпертензії, членом Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Європейського товариства кардіологів, Інституту досліджень з легеневої гіпертензії, Американської асоціації серця, входить до численних комітетів з організації міжнародних багаточентрових досліджень.

Під його керівництвом було підготовлено 15 кандидатів та 2 доктори медичних наук. Він є автором понад 50 винаходів, 10 посібників з лікування та діагностики артеріальної гіпертензії, легеневої гіпертензії, численних методичних рекомендацій, понад 500 наукових статей та тез, опублікованих в Україні й за кордоном.

Юрій Миколайович займається викладацькою діяльністю, є професором кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. За ініціативою професора Ю.М. Сіренка вперше було впроваджено спеціальні освітні програми для викладачів кафедр післядипломної освіти з кардіології.

Енергії Юрія Миколайовича вистачає для активної організаторської діяльності. Він є одним із авторів та ініціаторів впровадження в Україні Програми з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, яка була затверджена Указом Президента України у 1999 р. Був виконавчим директором цієї програми. У різні роки обіймав

посаду позаштатного головного спеціаліста МОЗ України за спеціальністю «кардіологія».

Незважаючи на велику зайнятість, пов'язану із науковою та викладацькою діяльністю, Юрій Миколайович велику увагу приділяє практичній медицині: проводить щотижневі консультативні обходи у відділенні, часто із залученням курсантів кафедри кардіології, самостійно здійснює інвазивні обстеження пацієнтів з легеневою гіпертензією та веде активний амбулаторний прийом хворих. Його професіоналізм і надзвичайна чуйність до хворих завжди є взірцем для наслідування лікарями, предметом обговорення серед щиро вдячних пацієнтів.

Широка ерудиція та досвід, інтелігентність і весела вдача професора Юрія Миколайовича стали підставою для його непохитного авторитету й заслуженої поваги серед колег.

Всеукраїнська асоціація кардіологів України, колектив ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, кафедри кардіології НМАПО імені П.Л. Шупика, редколегія «Українського кардіологічного журналу», співробітники відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій, колеги, учні, друзі щиро вітають професора Юрія Миколайовича Сіренка з 60-річчям і бажають міцного здоров'я, успіхів, добра, благополуччя та незгасного прагнення до нових звершень на довгі роки.

Прижиттєва діагностика інтраміокардіальної геморагії в пацієнтів з інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST: поширеність, зв'язок із функцією ендотелію та значення для розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, Є.Б. Єршова, О.І. Іркін,
С.М. Кожухов, А.О. Степура, О.В. Бачинський, Д.О. Білий

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

Мета роботи – визначити поширеність та основні чинники ризику інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) у своєчасно ревааскуляризованих хворих із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) зі стійким підйомом сегмента ST, а також оцінити її значення для розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка (ЛШ).

Матеріали і методи. Обстежено 24 пацієнтів з першим ГІМ передньої локалізації зі стійким підйомом сегмента ST, яких госпіталізували в перші 6 год (у середньому $2,8 \pm 1,4$ год) від розвитку захворювання. Наявність ІМГ оцінювали методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) з гадолінієвим контрастуванням на 3-тю–4-ту добу ГІМ. Ехокардіографічне дослідження виконували в 1-шу, на 10-ту та 90-ту добу ГІМ, пробу з потокозалежною вазодилатацією – в 1-шу добу ГІМ.

Результати та обговорення. Більше третини (37,5 %) пацієнтів з ГІМ передньої локалізації зі стійким підйомом сегмента ST, яким була проведена первинна перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ПТКА), мали ознаки ІМГ. Геморагічна трансформація ГІМ частіше виявлялася у хворих, яким на догоспітальному етапі призначали еноксапарин (відносний ризик (ВР) 3,75; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,47–9,56) та рідше – в пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00). Відзначено тенденцію до частішого виявлення ІМГ у хворих із дисфункцією ендотелію. Приріст діаметра плечової артерії $\leq 4,9$ % при проведенні проби з потокозалежною вазодилатацією свідчив про схильність до розвитку ІМГ (ВР 3,5; 95 % ДІ 0,9–13,5). Наявність ІМГ асоціювалася з більшою масою некротизованого міокарда та частішим розвитком післяінфарктної дилатації ЛШ (ВР 5,0; 95 % ДІ 1,3–19,7). Додавання до стандартної базисної терапії ГІМ внутрішньовенної форми кверцетину супроводжувалося зниженням імовірності геморагічної трансформації інфаркту міокарда (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00).

Висновки. Предикторами розвитку ІМГ після первинної ПТКА у хворих з ГІМ зі стійким підйомом сегмента ST були догоспітальне введення еноксапарину та ендотеліальна дисфункція, тоді як при багатосудинному (≥ 3) ураженні коронарних артерій ІМГ реєстрували значно рідше. Наявність ІМГ асоціювалася з більшою масою некротизованого міокарда і частішим розвитком післяінфарктної дилатації та дисфункції ЛШ.

Ключові слова: інтраміокардіальна геморагія, гострий інфаркт міокарда, післяінфарктна дилатація, ендотеліальна дисфункція.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) – одна з основних причин смертності та втрати працездатності дорослого населення. Широке впровадження методів ранньої реваскуляризації міокарда, насамперед первинного коронарного втручання, суттєво поліпшило результати лікування цих хворих. Утім навіть за умови своєчасної реваскуляризації частина пацієнтів з ГІМ має несприятливий прогноз щодо розвитку післяінфарктної дилатації, дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та серцевої недостатності, що обумовлено недостатнім відновленням кровообігу на рівні мікроциркуляції після відкриття інфарктзалежної артерії. Феномен недостатньої міокардіальної перфузії при повному відновленні прохідності епікардіальної коронарної артерії отримав назву синдрому «невідновленого кровотоку» або no-reflow [33]. Вважається, що цей синдром є мультифакторним за своєю природою, але можна виділити 4 основних причини його розвитку, участь кожної з яких визначається як індивідуальними особливостями, так і часом від розвитку гострого коронарного синдрому до проведення реваскуляризації. До цих причин відносять: ішемічне (1), реперфузійне (2) пошкодження, дистальну емболізацію (3) та індивідуальну чутливість мікроциркуляції до пошкодження (4), яка характеризує генетичну та/або набуту схильність до розвитку цього синдрому [33, 38, 46]. На морфологічному рівні синдром невідновленого кровотоку обумовлений розвитком мікрovasкулярної обструкції (МВО) та/або інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) [4, 39]. Якщо причини виникнення, клінічне значення та методи попередження МВО досить широко вивчаються та обговорюються протягом останніх років, праць, присвячених ІМГ, досить мало. До проведення цього дослідження нас також спонукало часте виявлення ІМГ при проведенні патологоанатомічних досліджень у померлих пацієнтів з ГІМ.

Мета роботи – визначити поширеність та основні чинники ризику інтраміокардіальної геморагії у своєчасно реваскуляризованих хворих із гострим інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST, а також оцінити її значення для розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В аналіз були залучені пацієнти, які брали участь у багатоцентровому, відкритому, рандомізованому, паралельному дослідженні ПРОТЕКТ (Дослідження ефективності та безпечності препарату Корвітин у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда) на базі відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Основними кри-

теріями залучення були вік 30–75 років; наявність ГІМ зі стійким підйомом сегмента ST на ЕКГ – типовий ангінозний біль тривалістю понад 20 хв, підйом сегмента ST не менше 2 мм у двох або більше суміжних грудних відведеннях; передня локалізація ураження міокарда; госпіталізація в перші 6 год від початку симптоматики; наявність показань для проведення реперфузійної терапії та отримана письмова згода. Не залучали пацієнтів, які раніше перенесли інфаркт міокарда, мали хронічну серцеву недостатність або гемодинамічно значущі клапанні вади, тяжку печінкову або ниркову недостатність, а також хворих з істинним кардіогенним шоком, набряком легень, фібриляцією або тріпотінням передсердь, тяжкою формою цукрового діабету, бронхіальною астмою, порушеннями в системі гемостазу, гострим порушенням мозкового кровообігу, травмою або великим хірургічним втручанням, гострим (або загостренням хронічного) запальним процесом, кровотечами, онкологічними і системними захворюваннями [2].

Із жовтня 2014 р. до квітня 2017 р. у дослідження було залучено 37 пацієнтів з гострим першим ГІМ передньої локалізації. Оскільки ІМГ виявляли методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) з подальшою комп'ютерною оцінкою зображень за допомогою пакета кардіологічних програм, остаточну групу становили 24 пацієнти, яким було проведено це дослідження на 3-тій–4-тій добу ГІМ. Причинами не проведення дослідження були несправність томографа або технічна неможливість у 11 випадках, клаустрофобія в одного хворого та наявність металевого імплантата в одного пацієнта. Характеристику залучених хворих наведено в *табл. 1*.

Ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) виконували в 1-шу (у середньому через $15,2 \pm 8,1$) год від госпіталізації), на 10-ту та 90-ту добу від розвитку ГІМ на апараті Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія). ЕхоКГ проводили за стандартною методикою, що передбачала 2D-режим, М-режим і доплерографію [3, 27]. Післяінфарктну дилатацію ЛШ визначали як збільшення кінцевої діастолічного індексу (КДІ) на 20 % і більше на 90-ту добу захворювання порівняно з вихідними значеннями. ЕхоКГ-петлі, записані паралельно з ЕКГ у форматі DICOM, зберігалися в електронному вигляді і в подальшому аналізувалися за допомогою програмного забезпечення на апараті Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія). Оцінювали: глобальну поздовжню деформацію (ГПД), циркулярну деформацію (ЦД) та глобальну радіальну деформацію (ГРД). Характеристики поздовжньої і радіальної деформації оцінювали в стандартних верхівкових 2-, 3- і 4-камерних позиціях. Оцінку показників циркулярної деформації проводили в позиції по короткій осі на рівні папілярних м'язів [12, 19].

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих (n=24)

Показник	Значення показника
Вік, роки	51,8±8,6
Чоловіча стать	21 (87,5 %)
Артеріальна гіпертензія	11 (45,8 %)
Цукровий діабет	3 (12,5 %)
Куріння	16 (66,7 %)
Стенокардія в анамнезі	2 (8,3 %)
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	1 (4,1 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,7±3,9
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	7 (29,2 %)
Передня локалізація ГІМ	24 (100 %)
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, год	2,8±1,4
Первинна ПТКА	24 (100 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$. ПТКА – перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика.

Реактивну гіперемію визначали за допомогою проби з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ). Пробу проводили на ультразвуковому сканері Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія) за допомогою судинного датчика у 1-шу добу госпітального періоду ГІМ. Високі вимоги висували до методології проведення ППЗВ. Пробу проводили мінімум через 4 год після припинення болів ангінозного характеру, за відсутності явних ознак серцевої недостатності (не залучали пацієнтів з кардіогенним шоком та набряком легенів) та мінімум через 4 год після припинення внутрішньовенної інфузії нітратів (нітрати тривалої дії протягом 1-ї доби не використовували).

Оцінку динаміки формування зони некрозу міокарда проводили на підставі серійного визначення активності МВ-фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК) у сироватці крові. Перший забір крові проводили під час первинного огляду хворого до реваскуляризації міокарда. Потім 5 заборів крові з інтервалами в 2 год, 7-й і 8-й забір з інтервалом в 4 год, потім 9–14-й забори з інтервалами в 6 год та останній 15-й забір через 12 год після передостаннього. Таким чином, усього проводили 15 заборів крові протягом перших 66 год перебування в стаціонарі. За результатами серійного

визначення МВ-КФК проведений розрахунок площі під кривою рівня МВ-КФК від часу (AUC) методом трапецій, що відповідає масі некротизованого міокарда та вимірюється в умовних одиницях або грам-еквівалентах [43].

МРТ проводили на 3-тю–4-ту та на 90-ту добу після розвитку ГІМ на МР-томографі Vantage Titan-1,5T у стандартних проєкціях: SA, 4ch, 2ch, 3ch; з використанням T1- і T2-імпульсних послідовностей без придушення та із придушенням сигналу від жиру. Методика МРТ-дослідження також передбачала оцінку перфузії, раннього та пізнього контрастування міокарда ЛШ після внутрішньовенного болюсного введення парамагнітної контрастної речовини (КР) – гадовісту в дозі 0,1 мл/кг [16, 25, 29]. Виявлення ділянок пошкодженого міокарда у фазу пізнього відстроченого сканування проводили на 15–20-й хвилині після введення КР. Згідно з рекомендаціями Американського товариства кардіологів використовували поділ міокарда ЛШ на 17 сегментів [27]. Результати дослідження оцінювали окремо для кожного сегмента із зазначенням індексу трансмуральності (ІТ, %), який дорівнює відношенню товщини залучення КР до загальної товщини цього сегмента ЛШ.

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010 та статистичної програми Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0), з використанням непараметричного тесту Вілкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стьюдента, χ^2 -тесту Мантела – Хансела [41]. Критерієм статистично значущої різниці вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні з усіх методів кардіовізуалізації тільки МРТ дозволяє охарактеризувати стан міокарда на тканинному рівні (набряк, некроз, фіброз, порушення мікроциркуляції, ІМГ) і дає уяву щодо поширення та локалізації цих патологічних змін [14]. Тому МРТ усе частіше використовують у пацієнтів з ГІМ для оцінки відновлення мікроциркуляції після реперфузійної терапії, розвитку ІМГ, а також визначення остаточних розмірів зони пошкодження міокарда. Цей метод діагностики дозволяє оцінити наявність та диференціювати МВО від ІМГ [4, 39]. ІМГ – один із варіантів реперфузійного ушкодження серця, коли відновлення кровотоку в інфарктзалежній коронарній артерії призводить до проникнення еритроцитів у товщу міокарда через пошкоджені внаслідок тривалої ішемії капіляри [7, 40]. Продукти розпаду гемоглобіну мають парамагнетичні властивості та скорочують T2-час релаксації [5, 28]. Зона ІМГ

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика хворих виділених груп

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p
Вік, роки	49,2±7,7	53,3±9,0	0,378
Чоловіча стать	8 (88,9 %)	13 (86,7 %)	0,957
Артеріальна гіпертензія	3 (33,3 %)	8 (53,3 %)	0,496
Цукровий діабет	1 (11,1 %)	2 (13,3 %)	0,957
Куріння	8 (88,9 %)	8 (53,3 %)	0,076
Стенокардія в анамнезі	1 (11,1 %)	1 (6,7 %)	0,688
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	0	1 (6,7 %)	0,334
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,5±4,1	28,8±3,9	0,846
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²	3 (33,3 %)	4 (26,7 %)	0,627

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$.

виглядає як гіпоінтенсивне ядро, оточене гіперінтенсивною зоною набряку міокарда.

Уперше зони ІМГ за допомогою прижиттєвої МРТ-діагностики були виявлені в міокарді собак у режимі дослідження T2w-TSE з високим коефіцієнтом кореляції з гістологічним матеріалом ($r=0,96$) [28]. У 2007 р. С. Basso та співавтори підтвердили можливість використання цього методу для прижиттєвої діагностики ІМГ у людини з високою кореляцією з даними автопсії ($r=0,97$) [5]. У подальшому було виявлено, що ІМГ трапляється майже виключно в зонах МВО [13, 20, 34]. Це свідчить про те, що ІМГ розвивається не стільки внаслідок реперфузійного ушкодження, а є крайнім ступенем порушень мікроциркуляції внаслідок гострого ішемічного ушкодження, коли виникає не тільки погіршення прохідності мікросудин наслідком набряку ендотеліальних клітин, а й незворотні порушення проникливості судинної стінки з виходом еритроцитів у товщу міокарда. На сучасному етапі для визначення ІМГ використовують нові режими, засновані на прямому обчисленні T2 та T2* та які не мають обмежень, характерних для T2w-TSE [24, 34, 48].

У нашому дослідженні для виявлення ІМГ використовували T2-зважені зображення (T2-33), які на відміну від T2*- та SWI-режимів, можуть обумовити хибнопозитивні результати в деяких пацієнтів за рахунок накопичення еритроцитів, клітинного детриту та інших високомолекулярних сполук (роблять час релаксації T2-зваженого зображення коротшим) у зонах МВО. Утім, якщо вважати ІМГ одним із крайніх виявів МВО, цими обмеженнями можна знехтувати.

Ознаки ІМГ при проведенні МРТ виявили у 9 (37,5 %) з 24 хворих. Ці пацієнти були віднесені до

1-ї групи, хворі без ознак ІМГ становили 2-гу групу.

На сьогодні бракує даних щодо часових інтервалів розвитку та трансформації ІМГ. За даними A.N. Mather та співавторів, ІМГ при оцінці в режимі T2w-TSE спостерігалася у 33 % хворих, при цьому її максимальні розміри відзначали через 48 год після первинної ПТКА з наступною поступовою резолуцією до 3 міс [31]. У дослідженні D. Carrick та співавторів вірогідність виявлення та розмір зони ІМГ збільшувалися від 23 % у хворих через 4–12 год після реперфузії до 43 % на 3-тю добу від проведення первинної ПТКА. Її розміри суттєво зменшувалися на 10-ту добу спостереження, а через 7 міс ті чи інші ознаки ІМГ спостерігали лише в 13 % хворих [10]. У цьому дослідженні у всіх хворих явища МВО передували розвитку ІМГ, що свідчить про те, що ІМГ є наслідком реперфузійного пошкодження (наступний етап) у зоні МВО. У дослідженні R.P. Amier та співавторів на 5,5 доби після проведення ПТКА ознаки ІМГ були зареєстровані у 54 % хворих, а її розвиток незалежно асоціювався з передньою локалізацією ГІМ та перипроцедурним введенням блокаторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів Пб/ІІа [4].

Клініко-анамнестична характеристика виділених груп хворих представлена в *табл. 2*.

Хворі двох виділених груп суттєво не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками. Відзначена тенденція до більшої кількості курців серед хворих з розвитком ІМГ (1-ша група). Усі хворі мали передню локалізацію ГІМ, поширення ГІМ на бічну стінку ЛШ за даними ЕКГ реєстрували у 3 пацієнтів 1-ї групи та 6 пацієнтів 2-ї групи ($p=0,913$). Хворі виділених груп також не відрізнялися за часом від розвитку

Таблиця 3

Стан епікардіального кровотоку за даними коронарорентрикулографії

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p
Односудинне ураження	5 (55,6 %)	4 (26,7 %)	0,304
Двосудинне ураження	3 (33,3 %)	3 (20,0 %)	0,694
Багатосудинне ураження	1 (11,1 %)	8 (53,3 %)	0,046

симптомів захворювання до госпіталізації ((2,8±1,4) год у 1-й групі проти (2,8±1,5) год у 2-й групі, $p=0,859$) та від розвитку симптомів захворювання до проведення реваскуляризації міокарда ((3,4±1,5) год у 1-й групі проти (3,3±1,4) год у 2-й групі, $p=0,859$).

За даними коронароангіографії, у всіх обстежених хворих інфарктзалежною артерією була передня низхідна гілка лівої коронарної артерії. Втім спостерігалися певні відмінності між групами за кількістю коронарних судин із атеросклеротичним ураженням. Пацієнти з ІМГ частіше мали односудинне ураження коронарних артерій, тоді як хворі 2-ї групи – ураження трьох коронарних артерій (відносний ризик (ВР) 0,21; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,03–1,00) (табл. 3).

Можливо припустити, що певна адаптація до хронічної ішемії (прекондиціювання) та наявність колатерального кровообігу у хворих із багатосудинним ураженням попереджали розвиток незворотного ушкодження мікроциркулярного русла та інтраміокардіальної геморагії в умовах гострої ішемії-реперфузії міокарда. Навпаки оклюзія коронарної артерії в невідготовленому серці, навіть в умовах своєчасної реваскуляризації, частіше призводила до пошкодження мікросудин та виходу еритроцитів у товщу міокарда.

Раніше нами було продемонстровано, що пацієнти з розвитком синдрому no-reflow мають порушення ендотеліязалежної судинної реактивності [1]. На цьому етапі була проведена оцінка результатів ППЗВ у хворих з розвитком ІМГ. Середній приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ у 1-шу добу ГІМ становив (3,5±2,5) % у хворих 1-ї групи та (6,4±5,2) % – у хворих 2-ї групи ($p=0,112$). Найбільшу чутливість (77,8 %) та специфічність (66,7 %) щодо розвитку ІМГ було виявлено для показника приросту діаметра плечової артерії $\leq 4,9$ % при проведенні ППЗВ (ВР 3,5; 95 % ДІ 0,9–13,5). Таким чином, статистично значущої асоціації між розвитком ІМГ після реваскуляризації міокарда та результатами проби з реактивною гіперемією у 1-шу добу ГІМ не виявлено, втім тенденція до такого зв'язку явно простежувалася.

За результатами серійного визначення активності МВ-КФК у сироватці крові пацієнти 1-ї

групи мали суттєво більшу середню площу під кривою вимивання ферменту. Таким чином, розвиток ІМГ асоціювався зі значно більшою масою некротизованого міокарда (рис. 1).

Ці дані отримали підтвердження при проведенні повторної (на 90-ту добу після розвитку ГІМ) МРТ з гадолінієвим контрастуванням. Гадолінієві КР краще накопичуються в зонах зі збільшенням позаклітинного простору (набряк, детрит, фіброз) [23, 30, 37]. При ГІМ вимивання КР з пошкоджених клітин відбувається набагато повільніше [8, 9], тому через 5–10 хв концентрація КР у життєздатному міокарді стає набагато нижчою, ніж у зоні пошкодження [42]. Після формування рубця (післяінфарктний кардіосклероз) накопичення контрасту обумовлено збільшенням позаклітинного простору через накопичення колагену та тривалішим його вимиванням через зменшення щільності капілярів [26, 30]. Добра роздільна здатність МРТ при контрастуванні міокарда та значна відмінність в інтенсивності сигналу між контрастованими ділянками та ділянками без контрасту ідентифікують навіть мінімальні зони

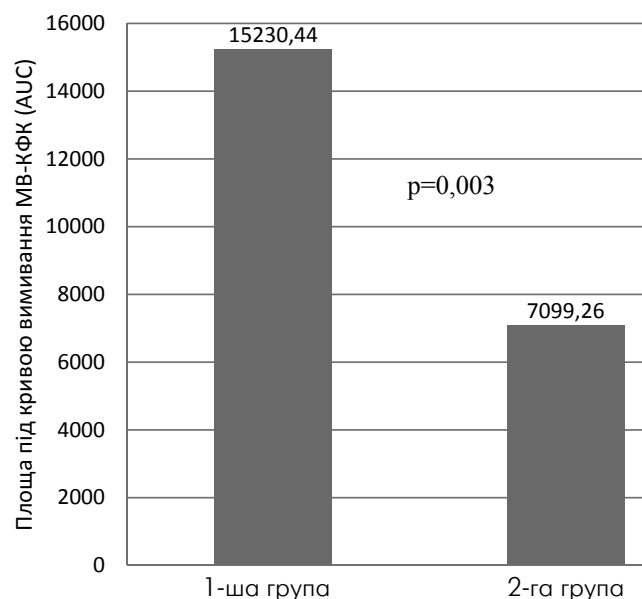


Рис. 1. Маса некротизованого міокарда у хворих виділених груп.

Таблиця 4

Результати МРТ з гадолінієвим контрастуванням на 90-ту добу гострого інфаркту міокарда (M±SD)

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p
Кількість сегментів з IT ≥ 1	6,8±0,8	6,2±1,8	0,330
Середній IT	1,4±0,2	1,1±0,4	0,043
Кількість сегментів з IT = 4	4,4±1,7	2,0±1,9	0,030
Відношення кількості сегментів з IT = 4 до кількості сегментів з IT ≥ 1 %	65,1±23,7	30,9±27,9	0,031

фіброзної тканини. Метод МРТ дозволяє оцінити не тільки поширеність (кількість залучених сегментів), а й глибину ураження у відсотковому співвідношенні до товщини стінки ЛШ. Цей показник отримав назву індекс трансмуральності. Для оцінки поширення та глибини післяінфарктного фіброзу (відповідає зоні ушкодженого міокарда) використовували стандартизовану схему поділу ЛШ на 17 сегментів, рекомендовану Американською кардіологічною асоціацією [27]. Глибину ураження кожного сегмента оцінювали за шкалою: сегменти, в яких не виявлено відтермінованого контрастування – 0 балів, відтерміноване контрастування менше 25 % товщини стінки ЛШ – 1 бал, 25–50 % товщини стінки – 2 бали, 50–75 % товщини стінки – 3 бали, понад 75 % товщини стінки – 4 бали.

Результати МРТ з гадолінієвим контрастуванням на 90-ту добу ГІМ у виділених групах представлені в *табл. 4*.

Ці дані свідчать, що при однаковій кількості уражених сегментів інфаркт міокарда в пацієнтів з ІМГ характеризувався значно більшою глибиною. У цій групі хворих накопичення гадолінієвого контрасту за трансмуральним типом спостерігалось майже у двох третинах сегментів, що постраждали внаслідок ГІМ, тоді як у пацієнтів без ІМГ ознаки трансмурального ураження відзначено тільки в кожному третьому ушкодженому сегменті.

Незважаючи на більшу масу некротизованого міокарда кількість госпітальних ускладнень у хворих двох груп суттєво не відрізнялася. Навпаки пацієнти 2-ї групи мали тенденцію до частішого розвитку ранньої післяінфарктної стенокардії, що можна пояснити більшою кількістю хворих із багатосудинним ураженням за даними коронарорентрикулографії (*табл. 5*).

Хворі двох груп суттєво не відрізнялися за основними показниками ЕхоКГ (об'ємні характеристики, показники систолічної та діастолічної функції ЛШ) у 1-шу добу захворювання. Не виявлено також суттєвих відмінностей між групами щодо початкових показників деформації ЛШ за даними спекл-трекінг ЕхоКГ. Динаміка показників ЕхоКГ представлена в *табл. 6*. В обох

групах у динаміці спостереження відзначали збільшення основних об'ємних характеристик ЛШ (КДО, КСО, УО) та їх похідних (КДІ, КСІ, УІ), а також ФВ ЛШ. Суттєвої різниці між середніми значеннями цих показників на 10-ту та 90-ту добу в пацієнтів двох виділених груп не спостерігалось. Утім, якщо на 10-ту добу частка хворих зі збільшенням КДІ на 20 % була однаковою в обох групах, то через 3 міс ознаки післяінфарктної дилатації статистично значуще частіше спостерігали в групі пацієнтів з ознаками ІМГ (*рис. 2*).

Дані небагатьох клінічних досліджень свідчать про те, що наявність ІМГ є незалежним предиктором розвитку дисфункції ЛШ та патологічного післяінфарктного ремоделювання [4, 10, 31, 34, 39]. Утім у деяких із цих досліджень ІМГ при мультиваріантному аналізі не мала додаткового прогностичного значення перед МВО та розміром інфаркту міокарда за даними пізнього гадолінієвого контрастування [6]. Наші дані збігаються з результатами більшості досліджень і свідчать про суттєве значення ІМГ для розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ (ВР 5,0; 95 % ДІ 1,3–19,7).

При аналізі стандартних показників ЕхоКГ ми не виявили суттєвих асоціацій між наявністю ІМГ та ФВ ЛШ або показниками діастолічної функції ЛШ. Тому для більш детального аналізу впливу ІМГ на скорочувальну функцію ЛШ був проведений аналіз показників деформації ЛШ у динаміці 3 міс спостереження. Раніше було показано, що показники поздовжньої та циркулярної деформації ЛШ корелюють із поширеністю та глибиною ураження серця при ГІМ [11, 32, 47]. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця субендокардіальні поздовжні м'язові волокна є найбільш чутливими до порушень перфузії і першими страждають в умовах ішемії [17, 44]. У кількох дослідженнях показники циркулярної та поздовжньої деформації були незалежними маркерами післяінфарктної дилатації ЛШ [18, 22, 35, 36] та асоціювалися з розвитком серцево-судинних подій – смерті та госпіталізації з приводу серцевої недостатності [35]. Динаміка показників деформації ЛШ представлена в *табл. 6* та на *рис. 3*.

Таблиця 5

Перебіг госпітального періоду захворювання

Показник		1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p
Гостра лівошлуночкова недостатність (Killip 2–3)		2 (22,2 %)	2 (13,3 %)	0,545
Порушення ритму та провідності	ФШ/ШТ	2 (22,2 %)	1 (6,7 %)	0,325
	ФП/СВТ	0	1 (6,7 %)	0,334
Рання післяінфарктна стенокардія		0	3 (20,0 %)	0,082
Тромбоутворення в ЛШ		2 (22,2 %)	2 (13,3%)	0,545
Госпітальна пневмонія		1 (11,1 %)	1 (6,7 %)	0,688
Клінічно значуща кровотеча (BARC)		0	1 (6,7 %)	0,334

ФШ – фібриляція шлуночків; ШТ – шлуночкова тахікардія; ФП – фібриляція передсердь; СВТ – суправентрикулярна тахікардія.

Виявлено, що на 90-ту добу захворювання глобальна поздовжня деформація ЛШ у пацієнтів з ознаками ІМГ була значно гіршою, ніж у пацієнтів 2-ї групи (p=0,039).

Усі пацієнти отримували стандартну, базисну терапію відповідно до чинних рекомендацій [15]. Протягом госпітального періоду лікування всім хворим призначали аторвастатин (початкова доза

Таблиця 6

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих виділених груп у динаміці госпітального періоду захворювання (M±SD)

Показ- ник	1-ша група (n=9)			2-га група (n=15)			p між групами на 1-шу добу	p між групами на 10-ту добу	p між групами на 90-ту добу
	1-ша доба	10-та доба	90-та доба	1-ша доба	10-та доба	90-та доба			
КДО ЛШ, мл	121,1 ±16,3	133,8 ±20,4	146,5 ±29,8	123,0 ±22,1	134,6 ±24,8	136,4 ±35,3	0,816	0,939	0,490
КДІ ЛШ, мл/м ²	59,7±9,9	65,6±10,0	72,2±17,2	60,2±8,0	65,6±9,5	66,3±13,1	0,900	0,990	0,440
КСО ЛШ, мл	66,9±8,6	70,8±11,5	77,7±21,4	65,6±14,6	70,5±15,6	70,5±27,7	0,790	0,960	0,510
КСІ ЛШ, мл/м ²	33,0±5,8	34,8±6,2	38,4±11,9	32,0±5,5	34,4±6,6	34,1±11,4	0,677	0,890	0,440
УО ЛШ, мл	54,2±10,2	63,0±10,3	68,8±12,0	57,4±10,9	64,1±12,0	65,9±11,0	0,485	0,830	0,600
УІ ЛШ, мл/м ²	26,7±5,3	30,8±4,4	33,8±6,5	28,2±4,6	31,2±4,6	32,2±3,8	0,486	0,860	0,560
ФВ ЛШ, %	44,6±4,2	47,3±2,8	47,5±5,7	46,9±5,3	47,8±4,7	49,7±7,6	0,240	0,780	0,470
Е/А	1,1±0,4	1,6±0,7	1,3±0,8	1,0±0,3	1,3±0,5	1,2±0,5	0,380	0,300	0,810
Е/е'	6,7±1,8	7,7±2,5	7,3±2,5	6,8±2,0	7,1±1,7	6,7±2,1	0,920	0,490	0,600
ГПД, %	-8,2±1,7	-9,9±2,8	-8,7±2,0	-9,3±2,3	-9,9±2,9	-11,0±3,9	0,210	0,940	0,039
ГРД, %	18,7±4,5	20,7±5,2	16,9±4,2	19,8±7,8	17,7±6,7	17,8±5,7	0,470	0,250	0,501
ЦД, %	-12,5±5,9	-15,3±7,4	-12,0±4,3	-12,0±5,9	-14,7±5,3	-15,1±6,3	0,807	0,830	0,170

КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КДІ – кінцеводіастолічний індекс; КСО – кінцевосистолічний об'єм; КСІ – кінцевосистолічний індекс; УО – ударний об'єм; УІ – ударний індекс; ФВ – фракція викиду; ГПД – глобальна поздовжня деформація; ГРД – глобальна радіальна деформація; ЦД – циркулярна деформація.

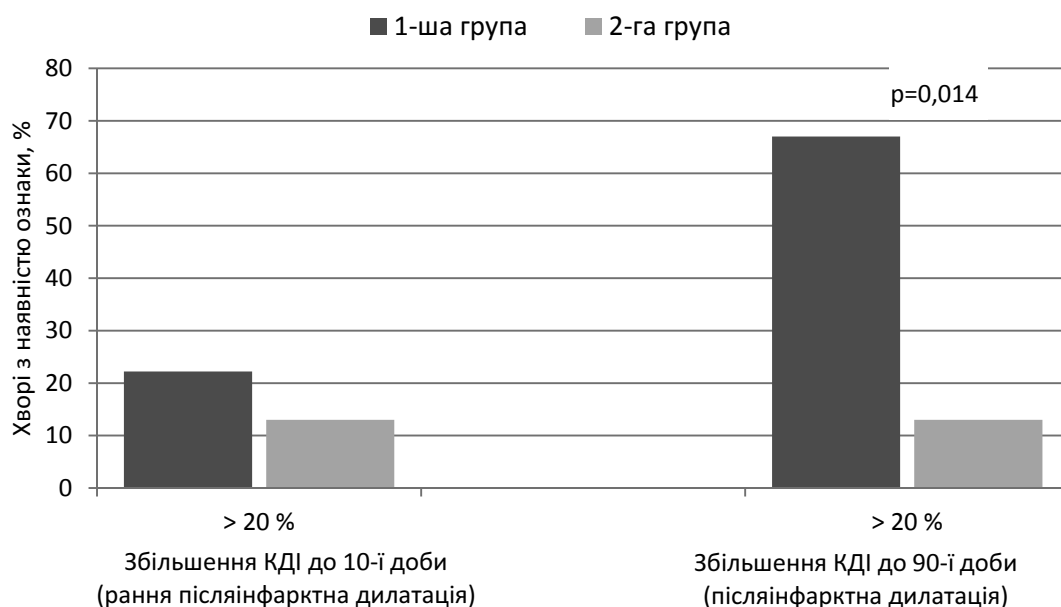


Рис. 2. Частота розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка у групах у динаміці спостереження.

80 мг до реваскуляризації з наступною можливістю її корекції залежно від переносності), β -адреноблокатори (біспролол або карведилол), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл або периндоприл) та селективний антагоніст альдостерону – еплеренон (усі хворі мали ГІМ передньої локалізації). Дози препаратів коригували залежно від показників центральної гемодинаміки з поступовим їх підвищенням до рівня цільових. З огляду на те, що ІМГ – це геморагічне ускладнення, ми ретельно підійшли до оцінки ролі антитромботичної терапії, що проводилася, в її розвитку. При цьому окремо приділяли увагу лікуванню до (догоспітальний та ранній госпітальний етапи), під час (інтервенційна кардіологія) та після реваскуляризації міокарда.

Порівняльна оцінка проведеної антитромботичної терапії в пацієнтів виділених груп представлена в *табл. 7*.

Антикоагулянтну терапію на догоспітальному етапі призначали 8 (88,9 %) пацієнтам 1-ї та 11 (73,3 %) пацієнтам 2-ї групи ($p=0,348$). Один хворий 1-ї групи догоспітально отримав лікувальну дозу еноксапарину підшкірно та 5000 Од нефракціонованого гепарину внутрішньовенно. Були виявлені суттєві відмінності між групами щодо застосування еноксапарину до реваскуляризації міокарда (5 (55,6 %) пацієнтів 1-ї групи проти 1 (6,7 %) пацієнта 2-ї групи, $p=0,025$). Таким чином, призначення еноксапарину в лікувальних дозах на догоспітальному етапі було незалежним чинником ризику ІМГ (ВР 3,75; 95 % ДІ 1,47–9,56). Усі паці-

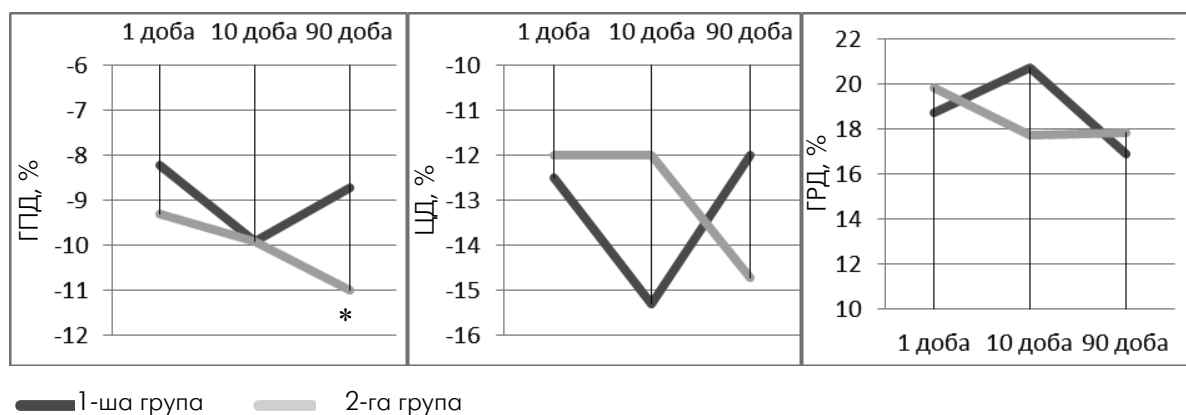


Рис. 3. Динаміка показників деформації лівого шлуночка у групах (* $p<0,05$ при порівнянні значень показника між групами у відповідний термін).

Таблиця 7

Антитромботична терапія на різних етапах надання допомоги

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p	
До реваскуляризації				
Догоспітальний етап	Еноксапарин 1 мг/кг	5 (55,6 %)	1 (6,7 %)	0,025
	Фондапаринукс 2,5 мг	2 (22,2 %)	2 (13,3 %)	0,545
	Нефракціонований гепарин (5000 Од)	2 (22,2 %)	8 (53,3 %)	0,198
	АСК (200–500 мг)	8 (88,9 %)	14 (93,3 %)	0,688
	Клопідогрель 300 мг	8 (88,9 %)	10 (66,7 %)	0,255
Тикагрелор 180 мг	9 (100 %)	12 (80,0 %)	0,093	
Клопідогрель 300 мг	0	3 (20,0 %)	0,093	
Інтервенційна кардіологія				
Нефракціонований гепарин (10 000 Од)	9 (100 %)	15 (100 %)	>0,1	
Після реваскуляризації				
Фондапаринукс	8 (88,9 %)	13 (80,0 %)	0,570	
Еноксапарин	1 (11,1 %)	2 (20,0 %)	0,878	
Клопідогрель	2 (22,2 %)	5 (33,3 %)	0,572	
Тикагрелор	9 (100 %)	12 (80,0 %)	0,093	
Оральні антикоагулянти	2 (22,2 %)	2 (13,3 %)	0,615	

АСК – ацетилсаліцилова кислота.

енти 1-ї групи при госпіталізації були переведені на прийом тикагрелору, як більш потужного антитромбоцитарного засобу, в 2-й групі тикагрелор призначали 12 (80,0 %) пацієнтам ($p=0,093$). Протягом подальшого госпітального періоду у двох пацієнтів 1-ї групи та одного пацієнта 2-ї групи тикагрелор був замінений на клопідогрель у зв'язку з необхідністю прийому пероральних антикоагулянтів (внутрішньопорожнинне тромбоутворення). У нашому дослідженні в жодного хворого не застосовували тромболітики або блокатори П₂/У₃ рецепторів тромбоцитів.

Таким чином, догоспітальний прийом лікувальних доз еноксапарину з розрахунку 1 мг/кг підшкірно асоціювався з більш частим розвитком ІМГ після проведення первинного коронарного втручання з приводу ГІМ. Еноксапарин є досить потужним антикоагулянтом, який на відміну від інших препаратів виявляє також фібринолітичну активність через стимуляцію ендотеліального вивільнення тканинного активатора плазміногену. Більше того, еноксапарин збільшує вивільнення інгібітора тканинного фактора, що має додаткову (до блокади Х фактора) протизсідальну активність [15]. На базі результатів дослідження ATOL у

сучасних рекомендаціях прописана можливість перипроцедурного внутрішньовенного введення половинних доз еноксапарину (0,5 мг/кг маси тіла) у пацієнтів з ГІМ зі стійким підйомом сегмента ST, що порівняно з нефракціонованим гепарином приводило до зменшення як тромботичних, так і геморагічних ускладнень [21]. Розвиток ІМГ після реваскуляризації у хворих з ГІМ, на нашу думку, пов'язаний не з самим фактом догоспітального прийому еноксапарину, а скоріше з відсутністю подальшої корекції перипроцедурної дози нефракціонованого гепарину (без врахування антикоагулянтів на попередніх етапах).

Найбільш раціональною на сьогодні є рекомендація в разі одноразового введення еноксапарину до черезшкірного коронарного втручання – перипроцедурно також використовувати еноксапарин (0,3 мг/кг внутрішньовенно) [45]. Якщо пацієнт отримав більше ніж одну лікувальну дозу (наприклад, у разі лікування передінфарктної стенокардії) еноксапарину до реваскуляризації та остання ін'єкція препарату була менше як 8 год тому, рекомендовано взагалі перипроцедурно антикоагулянти не використовувати. Також не бажано переходити з еноксапарину на нефракціо-

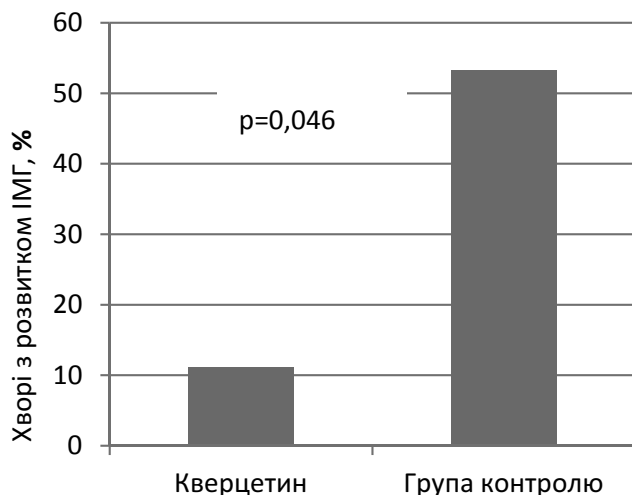


Рис. 4. Вірогідність розвитку інтраміокардіальної геморагії залежно від призначення кверцетину.

нований гепарин та навпаки в катетеризаційній лабораторії, якщо антикоагулянт вводився догоспітально [21], що, на жаль, є дуже частим явищем в Україні.

Первинно наше дослідження було присвячено оцінці ефективності внутрішньовенної форми кверцетину у своєчасно реваскуляризованих пацієнтів з ГІМ передньої локалізації. У досліджуваній групі кверцетин (препарат «Корвітин», ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) призначали ще до проведення реваскуляризації та потім протягом перших 5 діб від розвитку ГІМ за оригінальною схемою. Пацієнти контрольної групи препарат не отримували. Рандомізацію проводили централізовано в електронному форматі [2]. Було виявлено, що серед пацієнтів з розвитком ІМГ значно рідше траплялися хворі, рандомізовані для прийому кверцетину. Серед пацієнтів 1-ї групи кверцетин отримували 1 (11,1 %) хворий, у той час як у 2-й групі препарат призначали 8 (53,3 %) пацієнтам (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00; $p=0,046$).

Кверцетин – поширена речовина рослинного походження, яка є біофлавоноїдом і належить до Р-вітамінних засобів. Тому одним із механізмів, які можуть лежати в основі запобігання розвитку ІМГ, є вазопротекторний ефект препарату, котрий реалізується за рахунок захисту мікросудин і мембран ендотеліальних клітин від вільних радикалів і неокиснених продуктів метаболізму. Інгібувальна дія кверцетину на мембранотропні ферменти і, насамперед, на 5-ліпоксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC₄ і LTB₄ та обумовлює протизапальний ефект препарату. Поряд із цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень окси-

ду азоту в ендотеліальних клітинах. Усі ці ефекти обумовлюють захист міокарда в умовах ішемії-реперфузії та можуть обумовлювати запобігання розвитку ІМГ на тлі лікування препаратом.

ВИСНОВКИ

1. Більше третини (37,5 %) пацієнтів з першим гострим інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST передньої локалізації мають ознаки інтраміокардіальної геморагії після проведення своєчасної (у середньому $2,8 \pm 1,4$ год) первинної перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики.

2. Факторами ризику інтраміокардіальної геморагії були призначення еноксапарину до проведення реваскуляризації (догоспітальний етап) та дисфункція ендотелію в першу добу гострого інфаркту міокарда за даними проби з потокозалежною вазодилатацією. Геморагічна трансформація гострого інфаркту міокарда рідше спостерігалася у хворих із багатосудинним ураженням коронарних артерій.

3. Розвиток інтраміокардіальної геморагії асоціювався з більшою масою некротизованого міокарда за рахунок більшої глибини, але не поширеності, ураження серцевого м'яза.

4. Особливості ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів з інтраміокардіальною геморагією призводили до частішого розвитку післяінфарктної дилатації та дисфункції лівого шлуночка.

5. Терапія внутрішньовенною формою кверцетину за стандартною схемою (початок до проведення реваскуляризації) додатково до стандартної базисної терапії асоціювалася зі зниженням імовірності розвитку інтраміокардіальної геморагії.

Обмеження дослідження. Основним обмеженням цього дослідження є відносна невелика кількість залучених хворих в одному дослідницькому центрі, що ускладнює інтерпретацію отриманих даних та не виключає статистичної помилки. Утім жорсткі критерії залучення та ретельний відбір пацієнтів дещо нівелюють втручання випадковості в отриманні результати. Незважаючи на те, що рандомізація в дослідженні ПРОТЕКТ проводилася централізовано в електронному режимі, в ньому для оцінки ефективності внутрішньовенної форми кверцетину не використовували плацебо та введення дослідницького препарату проводили відкритим способом, що однак навряд чи вплинуло на результати МРТ щодо виявлення ІМГ. Оцінка значення антитромботичної терапії для розвитку ІМГ мала ретроспективний характер.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – О.П., Я.Л., С.К.; збір матеріалу – Я.Л., С.К., О.І., О.С., Д.Б., статистичне опрацювання даних – Я.Л.; проведення та аналіз даних МРТ-дослідження – Є.Є., О.Б.; огляд літератури, написання статті, формулювання висновків – Я.Л., О.П.

Література

1. Корвітин. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу // <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=43418>.
2. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. Обоснование и дизайн многоцентрового рандомизированного исследования ПРОТЕКТ – изучение эффективности и безопасности применения кверцетина у пациентов с острым инфарктом миокарда // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 31–36.
3. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.– 2-е изд. – М.: Практика, 2005.– С. 62–73.
4. Amier R.P., Tijssen R.Y.G., Teunissen P.F.A. et al. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage After Reperused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // J. Am. Heart Assoc.– 2017.– Vol. 6 (8).– pii: e005651. doi: 10.1161/JAHA.117.005651.
5. Basso C., Corbetti F., Silva C. et al. Morphologic validation of reperused hemorrhagic myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance // Am. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 100.– P. 1322–1327. doi:10.1016/j.amjcard.2007.05.062.
6. Beek A.M., Nijveldt R., van Rossum A.C. Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention // Int. J. Cardiovasc. Imaging.– 2010.– Vol. 26.– P. 49–55. doi:10.1007/s10554-009-9499-1.
7. Bekkers S.C., Smulders M.W., Passos V.L. et al. Clinical implications of microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance imaging // Eur. Radiol.– 2010.– Vol. 20.– P. 2572–2578. doi: 10.1007/s00330-010-1849-9.
8. Bogaert J., Dymarkowski S. Delayed contrast-enhanced MRI: use in myocardial viability assessment and other cardiac pathology // Eur. Radiol.– 2005.– Vol. 15 (Suppl. 2).– P. 52–58. doi: 10.1007/s10406-005-0093-x.
9. Caravan P., Das B., Dumas S. et al. Collagen-targeted MRI contrast agent for molecular imaging of fibrosis // Angew. Chem. Int. Edition.– 2007.– Vol. 46, N 43.– P. 8171–8173. doi: 10.1002/anie.200700700.
10. Carrick D., Haig C., Ahmed N. et al. Myocardial hemorrhage after acute reperused ST-segment-elevation myocardial infarction: relation to microvascular obstruction and prognostic significance // Circ. Cardiovasc. Imaging.– 2016.– Vol. 9.– P. e004148. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004148.
11. Chan J., Hanekom L., Wong C. et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function // J. Am. Coll. Cardiol.– 2006.– Vol. 48.– P. 2026–2033. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.050.
12. Dandel M., Lehmkuhl H., Knosalla C. et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography: basic concepts and clinical applicability // Curr. Cardiol. Rev.– 2009.– Vol. 5.– P. 133–148. doi: 10.2174/157340309788166642.
13. Eitel I., Kubusch K., Strohm O. et al. Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperused ST-elevation-myocardial infarction // Circ. Cardiovasc. Imaging.– 2011.– Vol. 4.– P. 354–362. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960500.
14. Friedrich M.G. Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance // JACC Cardiovasc. Imaging.– 2008.– Vol. 1 (5).– P. 652–662. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.07.011.
15. Gori A.M., Fedi S., Pepe G. et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in unstable angina patients during short-term low-molecular-weight heparin administration // Br. J. Haematol.– 2002.– Vol. 117 (3).– P. 693–698. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03522.x.
16. Gupta A., Lee V.S., Chung Y.C. et al. Myocardial infarction: optimization of inversion times at delayed contrast-enhanced MR imaging // Radiology.– 2004.– Vol. 233.– P. 921–926. doi: 10.1148/radiol.2333032004.
17. Hashimoto I., Li X., Hejmadi Bhat A. et al. Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging // J. Am. Coll. Cardiol.– 2003.– Vol. 42.– P. 1574–1583. doi: 10.1016/j.jacc.2003.05.002.
18. Hung C.L., Verma A., Uno H. et al. Longitudinal and Circumferential Strain Rate, Left Ventricular Remodeling, and Prognosis After Myocardial Infarction // JACC.– 2010.– Vol. 56, N 22.– P. 1812–1822. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.044.
19. Hurlburt H.M., Aurigemma G.P., Hill J.C. et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults // Echocardiography.– 2007.– Vol. 24.– P. 723–731. doi: 10.1111/j.1540-8175.2007.00460.x.
20. Husser O., Monmeneu J.V., Sanchis J. et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: Influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction // Int. J. Cardiol.– 2013.– Vol. 167.– P. 2047–2054. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.055.
21. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
22. Joyce E., Hoogslag G.E., Leong D.P. et al. Association Between Left Ventricular Global Longitudinal Strain and Adverse Left Ventricular Dilatation After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction // Circ. Cardiovasc. Imaging.– 2014.– Vol. 7 (1).– P. 74–81. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000982.
23. Jugdutt B.I. Ventricular remodeling after infarction and the

- extracellular collagen matrix: when is enough enough? // *Circulation*.– 2003.– Vol. 108, № 11.– P. 1395–1403. doi: 10.1161/01.CIR.0000085658.98621.49.
24. Kali A., Tang R.L., Kumar A. et al. Detection of acute reperfusion myocardial hemorrhage with cardiac MR imaging: T2 versus T2* // *Radiology*.– 2013.– Vol. 269.– P. 387–395. doi: 10.1148/radiol.13122397.
 25. Kellman P., Arai A.E., McVeigh E.R. et al. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement // *Magn. Reson. Med*.– 2002.– Vol. 47.– P. 372–383. doi: 10.1002/mrm.10051.
 26. Kim R.J., Chen E.L., Lima J.A. et al. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction // *Circulation*.– 1996.– Vol. 94.– P. 3318–3326. doi: 10.1161/01.cir.94.12.3318.
 27. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // *Eur. J. Echocardiography*.– 2006.– Vol. 7.– P. 79–108. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
 28. Lotan C.S., Bouchard A., Cranney G.B. et al. Assessment of postreperfusion myocardial hemorrhage using proton NMR imaging at 1.5 T // *Circulation*.– 1992.– Vol. 86.– P. 1018–1025. doi: 10.1161/01.cir.86.3.1018.
 29. Mahnken A.H., Gunther R.W., Krombach G. Contrast-enhanced MR and MSCT for the assessment of myocardial viability // *Rofo*.– 2006.– Vol. 178.– P. 771–780. doi: 10.1055/s-2006-926874.
 30. Mahrholdt H., Wagner A., Holly T.A. et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Circulation*.– 2002.– Vol. 106.– P. 2322–2327. doi: 10.1161/01.cir.0000036368.63317.1c.
 31. Mather A.N., Fairbairn T.A., Artis N.J. et al. Timing of cardiovascular MR imaging after acute myocardial infarction: effect on estimates of infarct characteristics and prediction of late ventricular remodeling // *Radiology*.– 2011.– Vol. 261.– P. 116–126. doi.org/10.1186/1532-429X-13-S1-M9.
 32. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr*.– 2008.– Vol. 21.– P. 1138–1144. doi: 10.1016/j.echo.2008.07.016.
 33. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial no-reflow in humans // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 2009.– Vol. 54.– P. 281–292. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
 34. O'Regan D.P., Ariff B., Neuwirth C. et al. Assessment of severe reperfusion injury with T2* cardiac MRI in patients with acute myocardial infarction // *Heart*.– 2010.– Vol. 96.– P. 1885–1891. doi: 10.1136/hrt.2010.200634.
 35. Orii M., Hirata K., Tanimoto T. et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the prediction of reversible myocardial dysfunction after acute myocardial infarction: comparison with magnetic resonance imaging // *Echocardiography*.– 2015.– Vol. 32.– P. 768–767. doi.org/10.1111/echo.12726.
 36. Park Y.H., Kang S.J., Song J.K. et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction // *J. Am. Soc. Echocardiogr*.– 2008.– Vol. 21.– P. 262–267. doi: 10.1016/j.echo.2007.08.026.
 37. Petersen S.E., Mohrs O.K., Horstick G. et al. Influence of contrast agent dose and image acquisition timing on the quantitative determination of nonviable myocardial tissue using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. // *J. Cardiovasc. Magn. Reson*.– 2004.– Vol. 6.– P. 541–548. doi.org/10.1081/JCMR-120030581.
 38. Reffelmann T., Kloner R.A. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion // *Basic Res. Cardiol*.– 2006.– Vol. 101.– P. 359–372. doi:10.1007/s00395-006-0615-2.
 39. Reinstadler S.J., Stiermaier T., Reindl M. et al. Intramyocardial hemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*.– 2019.– Vol. 20 (2).– P. 138–146. doi: 10.1093/ehjci/jey101.
 40. Russo J.J., Wells G.A., Chong A.Y. et al. Safety and Efficacy of staged percutaneous coronary intervention during index admission for ST-elevation myocardial infarction with multivessel coronary disease (Insights from the University of Ottawa Heart Institute STEMI Registry) // *Am. J. Cardiol*.– 2015.– Vol. 116.– P. 1157–1162. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.029.
 41. StatSoft, Inc. (2004). STATISTICA (data analysis software system), version 7. www.statsoft.com
 42. Vogel-Claussen J., Rochitte C.E., Wu K.C. et al. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment // *Radiographics*.– 2006. – Vol. 26.– P. 795–810. doi: 10.1148/rg.263055047.
 43. Vollmer R.T., Christenson R.H., Reimer K. et al. Temporal creatine kinase curves in acute myocardial infarction. Implications of a good empiric fit with the log-normal function // *Am. J. Clin. Pathol*.– 1993.– Vol. 100.– P. 293–298. doi:10.1093/ajcp/100.3.293.
 44. Wang J., Khoury D.S., Yue Y. et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure // *Eur. Heart J*.– 2008.– Vol. 29.– P. 1283–1289. doi:10.1093/eurheartj/ehn141.
 45. Watson T.J., Ong P.J.L., Tchong J.E. Primary angioplasty: a practical guide.– Singapore: Springer, 2018.
 46. Zaleski J., Undas A., Godlewski J. et al. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.– 2007.– Vol. 27.– P. 2258–2265. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.149633.
 47. Zhang Y., Chan A.K., Yu C.M. et al. Strain rate imaging differentiates transmural from non-transmural myocardial infarction a validation study using delayed-enhancement magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 2005.– Vol. 46.– P. 864–871. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.054.
 48. Zia M.I., Ghugre N.R., Connelly K.A. et al. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-segment elevation myocardial infarction // *Circ. Cardiovasc. Imaging*.– 2012.– Vol. 5.– P. 566–572. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973222.

Прижизненная диагностика интрамиокардиальной геморрагии у пациентов с инфарктом миокарда со стойким подъемом сегмента ST: распространенность, связь с функцией эндотелия и значение для развития постинфарктной дилатации левого желудочка

Я.М. Лутай, А.Н. Пархоменко, Е.Б. Ершова, О.И. Иркин, С.Н. Кожухов, А.А. Степура, А.В. Бачинский, Д.А. Белый

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

Цель работы – определить распространенность и основные факторы риска интрамиокардиальной геморрагии (ИМГ) у своевременно ревазуляризованных больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) со стойким подъемом сегмента ST, а также оценить ее значение для развития постинфарктной дилатации левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. Обследовано 24 пациента с первым ОИМ со стойким подъемом сегмента ST передней локализации, поступивших в первые 6 ч (в среднем $2,8 \pm 1,4$ ч) от развития заболевания. Наличие ИМГ оценивали методом магнитно-резонансной томографии с гадолиниевым контрастированием на 3-и–4-е сутки ОИМ. Эхокардиографическое исследование выполняли в 1-е, на 10-е и 90-е сутки, пробу с потокозависимой вазодилатацией – в 1-е сутки ОИМ.

Результаты и обсуждение. Более трети (37,5 %) пациентов с первым ОИМ со стойким подъемом сегмента ST передней локализации, которым была проведена первичная перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика (ПТКА), имели признаки ИМГ. Геморрагическая трансформация ОИМ чаще проявлялась у больных, которым на догоспитальном этапе назначался эноксапарин (относительный риск (ОР) 3,75; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,47–9,56) и реже – у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (ОР 0,21; 95 % ДИ 0,03–1,00). Отмечена тенденция к более частому выявлению ИМГ у больных с дисфункцией эндотелия. Прирост диаметра плечевой артерии $\leq 4,9$ % при проведении пробы с потокозависимой вазодилатацией определял склонность к развитию ИМГ (ОР 3,5; 95 % ДИ 0,9–13,5). Наличие ИМГ ассоциировалось с большей массой некротизированного миокарда и более частым развитием постинфарктной дилатации ЛЖ (ОР 5,0; 95 % ДИ 1,3–19,7). Добавление к стандартной базисной терапии ОИМ внутривенной формы кверцетина сопровождалось статистически значимым снижением вероятности геморрагической трансформации инфаркта миокарда (ОР 0,21; 95 % ДИ 0,03–1,00).

Выводы. Предикторами развития ИМГ после первичной ПТКА у больных с ОИМ со стойким подъемом сегмента ST были догоспитальное введение эноксапарина и эндотелиальная дисфункция, тогда как при многососудистом (≥ 3) поражении коронарных артерий ИМГ регистрировали значительно реже. Наличие ИМГ ассоциировалось с большей массой некротизированного миокарда и более частым развитием постинфарктной дилатации и дисфункции ЛЖ.

Ключевые слова: интрамиокардиальное кровоизлияние, острый инфаркт миокарда, постинфарктная дилатация, эндотелиальная дисфункция.

Intramyocardial hemorrhage in patients with ST elevation myocardial infarction: prevalence, association with endothelial function, and significance for the development of postinfarction left ventricular dilatation

Ya.M. Lutay, O.M. Parkhomenko, Ye.B. Yershova, O.I. Irkin, S.M. Kozhukhov, A.O. Stepura, O.V. Bachynskiy, D.O. Bilyi

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

The aim – to determine the prevalence and major risk factors of intramyocardial hemorrhage (IMH) in timely revascularized patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI), and to evaluate its importance for the development of postinfarction left ventricular (LV) dilatation.

Materials and methods. We examined 24 patients with acute first anterior STEMI, who were admitted in the first six (on average 2.8 ± 1.4) hours from symptoms development. The presence of IMH was assessed by cardiovascular magnetic resonance examination 3-4 days after primary percutaneous coronary intervention (pPCI). Echocardiography was performed during the first 24 hours and day 90 after acute myocardial infarction. LV dilatation was defined as at least 20 % increase of end-diastolic volume at 90 days. Endothelium-dependent flow-mediated brachial artery dilatation (FMD) was measured using high-resolution ultrasound at admission.

Results and discussion. More than a third (37.5 %) of patients with anterior STEMI who underwent pPCI had signs of IMH. Hemorrhagic transformation of acute myocardial infarction was more often manifested in patients who were prescribed enoxaparin at the prehospital stage (RR = 3.75; 95 % CI 1.47–9.56) and less often in patients with multivessel (≥ 3)

coronary artery disease (RR = 0.21; 95 % CI 0.03–1.00). There is a tendency to a more frequent detection of IMH in patients with endothelial dysfunction. Impaired reactive hyperemia (FMD \leq 4.9 %) was associated with IMH development (RR 3.5; 95 % CI 0.9–13.5). The patients with IMH had a greater extent of myocardial damage according to CK-MB AUC and LGE at MRI and a more frequent development of postinfarction LV dilatation (RR 5.0; 95 % CI 1.3–19.7). The addition of intravenous quercetin started before pPCI to the standard basic treatment of acute myocardial infarction was associated with a significant decrease in the probability of hemorrhagic transformation (RR 0.21; 95 % CI 0.03–1.00).

Conclusions. Pre-hospital administration of enoxaparin and endothelial dysfunction were the main predictors of IMH after pPCI in STEMI patients, whereas it was detected much less frequently in patients with multivessel (\geq 3) coronary artery disease. The presence of IMG has been associated with a greater extent of necrotized myocardium and more frequent development of postinfarction dilatation and dysfunction of the LV.

Key words: intramyocardial hemorrhage, acute myocardial infarction, postinfarction dilatation, endothelial dysfunction.

Коагуляційні властивості системи зсідання крові при гострій тромбоемболії легеневої артерії та їх зміни на тлі проведеної системної тромболітичної терапії в пацієнтів з різним ризиком госпітальної летальності

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

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Мета роботи – оцінити динаміку змін коагуляційних властивостей крові в пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) до і після проведення системної тромболітичної терапії (ТЛТ), порівнюючи групи з високим і проміжним-високим ризиком.

Матеріали і методи. Проведене ініціативне контрольоване проспективне нерандомізоване дослідження результатів лікування 45 пацієнтів з первинним епізодом гострої ТЕЛА, яким здійснено ТЛТ у відділенні інтенсивної терапії. Досліджувану вибірку становили 29 (64 %) чоловіків і 16 (36 %) жінок віком у середньому ($55,6 \pm 13,6$) року. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2014) проведена стратифікація на нестабільних пацієнтів з високим ризиком з гіпотонією або епізодом синкопе (1-ша група, 28 (62 %) осіб) і пацієнтів з нормальним артеріальним тиском з проміжним-високим ризиком (2-га група, 17 (38 %) осіб) і значним двобічним емболічним навантаженням, верифікованим мультidetекторною спіральною комп'ютерною томографією в ангіорежимі ($U_{1-2}=2,2$; $r=0,33$), ознаками дисфункції правого шлуночка і позитивними біомаркерами пошкодження міокарда. Ризик 30-денної летальності за PESI відповідає V (IV) класу: в 1-й групі – (152 ± 19) балів, у 2-й – ($138,0 \pm 9,7$) бала ($p_{1-2} < 0,01$).

Результати та обговорення. В обох групах виявлена подібна ($p_{1-2} > 0,25$) первинна прокоагуляційна спрямованість змін за показниками тромбіноутворення обох ланок активації гемокоагуляції: протромбіновий час збільшений до $19,8$ [16 ; 23] с, протромбіновий індекс – до $96,1$ [86 ; 106] %. Зменшення активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) до $23,5$ [21 ; 24] с підтвердило визначену спрямованість гемостазу шляхом контактної коагуляції. Виявлено збільшений вміст основного коагуляційного субстрату фібриногену – до $4,3$ [$4,1$; $4,5$] г/л ($p_{1-2}=0,25$) і маркерів тромбінемії: розчинного фібрину – до $17,0$ [16 ; 18] мг, D-димеру – до 5214 [3605 ; 5643] нг/мл. Початково пригнічена системна фібринолітична активність – значення спонтанного фібринолізу зменшені до $9,5$ [$6,0$; $12,2$] %, власна ретракція – до $31,9$ [$26,1$; $36,1$] %. На 5-ту добу після проведеної ТЛТ на тлі базисної терапії динаміка виявилася насамперед підвищенням ($Z=5,62$; $p < 0,00001$) значень АЧТЧ до ($46,1 \pm 6,0$) с ($p_{1-2}=0,36$), протромбінового часу – до $22,9$ (18 – 26) с, рівень фібриногену зменшився до $3,5$ г/л. Незважаючи на сприятливі зміни, залишалися збільшеними маркери тромбінемії – значення фібрину зменшилися ($Z=3,03$; $p < 0,001$) до $13,7$ мг, але перевищували верхню межу референтного діапазону в обох групах ($p_{1-2}=0,21$). Збільшилися значення спонтанного фібринолізу до $11,9$ % [$9,9$; $12,4$], власної ретракції ($Z=2,64$; $p < 0,01$) – до $32,0$ % [$27,9$; $33,0$], при цьому залишаючись значно зниженими за референтні, що засвідчує збереження високого ризику рецидиву тромбоемболічних подій.

Висновки. У пацієнтів з гострою ТЕЛА, незалежно від наявності високого або проміжного-високого ризику, за даними коагулограми спостерігається однаковий за силою та спрямованістю прокоагулянтний стан гемостазу, пригнічення фібринолітичної активності, зменшення щільності згустка *in vitro*. На 5-ту добу після ТЛТ на тлі базисної антикоагулянтної терапії: попри певний рівень «терапевтичної» антикоагуляції, зберігається достатньо високий рівень маркерів тромбінемії, пригнічення фібринолізу та ретракції. Наявність однакових за силою та спрямованістю коагуляційних змін, особливо виснаження фібринолітичних механізмів гемостазу, позитивний клінічний вплив ТЛТ у групі з проміжним-високим ризиком засвідчують доцільність проведення ТЛТ у цій групі хворих.

Ключові слова: гостра тромбоемболія легеневої артерії, стратифікація ризику, система зсідання крові, системна тромболітична терапія.

Серед додаткових маркерів, які можуть вплинути на прогноз, останні європейські рекомендації 2019 р. [9] більше звертають увагу на детальну оцінку гемодинамічного стану та його наслідків. Пропонується визначати рівень лактату, нещодавно – копептину; розраховувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначати вміст NGAL – ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, для оцінки функції нирок; згідно з даними великого метааналізу 18 616 хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) має значення гіпонатріємія [9]. Коагуляційним змінам у хворих з гострою ТЕЛА окремого значення не надається, але велику увагу почали приділяти супутній патології з активацією тромбозапальної відповіді на формування постемболічної хронічної легеневої артеріальної гіпертензії, що свідчить про важливість оцінки цих змін для визначення доцільності проведення системної тромболітичної терапії (ТЛТ) у хворих з проміжним ризиком та подальшої інтенсивності й тривалості антикоагуляційної терапії [8–10].

Ці рекомендації [9] ще раз підтвердили, що ТЛТ є одним із основних терапевтичних заходів, який поліпшує безпосередній та віддалений прогноз хворих [1, 2, 8, 9, 16]. З огляду на це, строки її проведення від початку симптомів залишаються розтягнутими: від 48 годин до навіть 14 діб [8–10, 14, 16]. Також важливими для підтвердження доцільності ТЛТ у хворих з проміжним-високим ризиком є результати деяких нещодавніх досліджень та метааналізу впливу ТЛТ при ТЕЛА, що в цілому виявили зниження 30-добової летальності, пов'язаної з ТЕЛА (на 50 %) та загальної (на 60 %) [6, 15, 16].

У групу подальшого спостереження було залучено тільки 62 % хворих, особливості коагуляційних змін не визначалися. Але ці зміни важливо вивчати також і з точки зору запобігання виникненню геморагічних ускладнень у гострий період, які є основним стримувальним фактором використання ТЛТ, особливо у хворих з проміжним-високим ризиком, оскільки вона ускладнюється тяжкими кровотечами в 9,9 % та інтракраніальними кровотечами у 1,7 % [4, 12, 13].

Останнім часом у пацієнтів з ТЕЛА спостерігається збільшення частоти рецидивів тромбоемболічних подій [3, 5, 8, 9, 12]. Схильність до рецидиву ТЕЛА виявилася асоційованою з певним фенотипом і зміненими властивостями фібринового згустка, зокрема утворенням більш компактних тромбів, які мають порушення сприйнятливості до лізису [7, 11, 17, 19]. При цьому вивчення змін коагуляційних властивостей крові, враховуючи зміни парадигми тривалості антикоагуляції та використання прямих оральних антикоагулянтів, залишається недостатнім [5, 11, 17, 19].

Виходячи з цього, слід констатувати, що визначення основних коагуляційних показників і сьогодні має значення для додаткової оцінки хворих з ТЕЛА, як щодо доцільності проведення ТЛТ у хворих з проміжним-високим ризиком, так і навіть більше – активності в них тромбозапальної відповіді в гострий період і для подовженої антикоагулянтної терапії в майбутньому.

Мета роботи – оцінити динаміку змін коагуляційних властивостей крові в пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії до і після проведення системної тромболітичної терапії, порівнюючи групи з високим і проміжним-високим ризиком.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Представляємо результати ініціативного контрольованого проспективного нерандомізованого дослідження, заснованого на даних лікування 45 пацієнтів з гострою ТЕЛА у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) № 1 КЗ «Клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР у період від січня 2015 р. до березня 2018 р. Досліджувана вибірка представлена 29 (64 %) чоловіками та 16 (36 %) жінками (табл. 1). Середній вік пацієнтів – $(55,6 \pm 13,6)$ року (нижній кuartиль – 46, верхній кuartиль – 65; мінімум – 30, максимум – 75).

У всіх пацієнтів епізод ТЕЛА визначений як первинний; даних про онкопатологію не було. Тривалість госпітального терапевтичного вікна до проведення ТЛТ становила близько доби, була меншою ($p < 0,01$) у 2-й групі через те, що певна кількість пацієнтів цієї групи надходила вже з підозрою на ТЕЛА і певними проведеними дослідженнями. Тривалість коливання часу загального терапевтичного вікна – від 2 до 4 діб – пояснювалася насамперед запізненим зверненням пацієнтів по медичну допомогу.

Критерії залучення в дослідження: пацієнти з високим і з проміжним-високим ризиком з гострою ТЕЛА, підтвердженою КТ-ангіографією, результати якої вказували на наявність тромбу щонайменше сегментарного, навіть більш проксимального рівня, що відповідало значному емболічному навантаженню. Критерії виключення: абсолютні протипоказання до проведення системної ТЛТ, критичний некомпенсований стан пацієнта при надходженні до ВІТ. Пацієнтів з перебігом обструктивного шоку, зумовленого ТЕЛА, не залучено до аналізу даних представленого клінічного спостереження.

Розподіл груп здійснено відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2014 р. методом визначення ризику ранньої смерті (PESI).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії, пролікованих у відділенні інтенсивної терапії з проведеною тромболітичною терапією

Показник	1-ша група (n=28)	2-га група (n=17)	U-test Манна – Уїтні
Вік, роки	60,6 (48–67)	58,5 (32–75)	U=2,48; p=0,23
Чоловіки	23 (82 %)	14 (82 %)	U=85,1; p=0,26
Жінки	5 (18 %)	3 (18 %)	
Зріст, см	175 [165; 177]	174 [168; 182]	U=35,5; p=0,43
Маса тіла, кг	88 [72; 94]	91 [76; 101]	U=35,5; p=0,41
Площа поверхні тіла, м ²	2,06 [1,91; 2,25]	2,09 [1,99; 2,15]	U=51,5; p=0,94
Терапевтичне вікно до ТЛТ, год	24 (18–73)	36 (24–96)	U=39,1; p<0,01
Ліжко-день у ВІТ	3 [3,3; 4]	3 [2,5; 3]	U=92,4; p=0,39
Ліжко-день у стаціонарі	17,5 [14; 21]	16,2 [13; 18]	U=87,5; p=0,31

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана [нижній квартиль; верхній квартиль] та як медіана (мінімальне – максимальне значення).

До 1-ї групи (n=28) увійшли пацієнти з гострою ТЕЛА з високим ризиком, з гіпотонією або епізодом синкопе на тлі гіпотонії (табл. 1). Гемодинамічна нестабільність, найчастіше її короткотривалий епізод, була зумовлена саме обструкцією гілок легеневої артерії (ЛА) і розвивалася у хворого ще на догоспітальному етапі, усувалася як при наданні первинної медичної допомоги бригадами швидкої медичної допомоги, так і під час госпітального лікування. Проте визначалася неоднаковість часу гіпотонії в групі: від епізоду зниження артеріального тиску до гіпотензії, яка тривала кілька годин.

2-га група (n=17) – пацієнти з нормальним рівнем артеріального тиску, з гострою ТЕЛА та з проміжним-високим ризиком. Перебіг гострої ТЕЛА в цій групі тривав без гіпотонії.

Кінцева первинна точка проведеного дослідження – госпітальна летальність. Вторинні точки: клінічний перебіг ТЛТ, ступінь кардіореспіраторних порушень за 24 та 36 год після ТЛТ. Загальний ліжко-день у стаціонарі становив (16,6±3,6) (нижній квартиль – 14, верхній квартиль – 20; мінімум – 10, максимум – 23) доби, у ВІТ – 3,0±1,3 (нижній квартиль – 2, верхній квартиль – 4; мінімум – 2, максимум – 8) доби. Ці показники були подібними в обох групах.

Діагностичну і лікувальну програму здійснювали відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування ТЕЛА [9]. У всіх пацієнтів ТЕЛА була візуалізована за допомогою мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) легень у ангіорежимі з болюсним підсиленням ЛА

йогексомом (томогексол, «Фармак», Україна) 300 мг йоду/100 мл на спіральному комп'ютерному томографі Toshiba Activion-16 за протоколом Thorax НСТ 5 mm Sure Start.

Госпітальний тромболізис проведений у ВІТ 29 пацієнтам стрептокіназою в короткотривалому режимі (1 500 000 МО протягом 2 год); 16 пацієнтам – тканинним активатором плазміногену – альтеплазою (загальна доза 100 мг вводилася впродовж 2 год: 10 мг як внутрішньовенний болюс – 1-2 хв, надалі – 90 мг як внутрішньовенна інфузія протягом 2 год).

Стартова антикоагуляція проведена нефракціонованим гепарином, еноксапарином упродовж 5 діб з подальшим переходом на ривароксабан, згідно з інструкцією до препарату.

Усі лікарські засоби призначені відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2014) та Українського товариства кардіологів (2016). Застосовано загальноприйняті методи клінічного, лабораторного й інструментального обстежень. ШКФ розрахована за формулою Кокрофта – Голта. При проведенні тестів були дотримані загальні вимоги до лабораторного дослідження системи гемостазу: стандартизація забору крові та її стабілізація, обробка лабораторного посуду. Коагулограма передбачала загальноприйняті хронометричні тести, в яких моделюють процес зсідання *in vitro*. Забір крові у всіх пацієнтів здійснений з ліктьової вени силіконованою голкою з широким просвітом (внутрішній діаметр 1,0–0,8 мм) переважно без шприца, самопливом. Кров стабілізована розчином цитрату натрію

Таблиця 2

Результати первинного обстеження пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії після госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, медіана (мінімум – максимум) ¹

Показник	Референтний інтервал	1-ша група (n=28)	2-га група (n=17)	U-test Манна – Уїтні
САТ, мм рт. ст.	110–139	120 (100–120)	134 (110–140)	U=85; p=0,61
ЧСС за 1 хв	60–80	106 (86–112)	92 (80–110)	U=7,9; p=0,011
SpO ₂ , %	96–99	91 (90–94)	92 (90–95)	U=38,5; p=0,37
ЧДР за 1 хв	12–16	31 (26–36)	29 (25–31)	U=55,5; p=0,66
Глікемія, ммоль/л	3,5–5,5	7,62 (6,15–8,95)	6,1 (3,8–6,9)	U=6,2; p=0,009
Гемоглобін, г/л	120–140	140 (136–148)	146 (142–155)	U=33,4; p=0,35
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	4,0–9,0	9,5 (6–10)	7,6 (6,2–8,5)	U=8,5; p=0,019
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1–3	3 (2–5)	3 (2–4)	U=46; p=0,81
МНВ	0,9–1,5	–	1,25 (1,10–1,47)	–
Креатинін сироватки, мкмоль/л	60–106	117 (89–124)	95 (80–125)	U=74; p=0,41
ШКФ, мл/хв	90–120	70 (68–75)	86 (66–114)	U=19; p=0,017

¹ Розрахунок проведений за максимально зміненими значеннями параметра.

3,8 % (0,109 моль/л) у співвідношенні 9 : 1, при значеннях гематокриту пацієнта 0,35–0,49. Матеріал для коагулологічного дослідження – цитратна плазма, яка містить компоненти системи зсідання й отримана після центрифугування цитратної крові упродовж 15 хв при 2000–2500 об/хв (1200–1500 g). Час дослідження – не більше 1-2 год від забору крові.

Результати дослідження системи зсідання крові представлені нами за класичною схемою «каскадної» білково-орієнтованої моделі (R. Biggs, R.G. MacFarlane, 1964; E.W. Davie, O.D. Ratnoff, 1964; R.F.A. Zwaal, 1978), яка є традиційною для інтерпретації базових коагуляційних тестів, де штучно відтворені умови активації фактора X і утворення протромбіназного комплексу за зовнішнім (протромбіновий час та міжнародне нормалізоване відношення, МНВ) або внутрішнім контактним (активованій частковий тромбoplastиновий час, АЧТЧ) шляхом. Фібриноутворення визначали за рівнем фібриногену (метод Clauss). Процеси посткоагуляційної фази відображені в показниках спонтанного фібринолізу та ретракції згустка, що розпочинаються одразу після утворення фібрину. D-димер визначений автоматизованим імунотурбидиметричним методом через мікрولاتексну аглютинацію з фотометричною реєстрацією реакції. У всіх методах дослідження D-димеру використовуються моноклональні антитіла саме до ізотопів на D-димер, які водночас не взаємодіють із фібриногеном.

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснено за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica (StatSoft, 6.1). Проведені статистичні процедури в модулі Nonparametric Statistics: для порівняння двох незалежних груп використано критерій однорідності – U-test Манна – Уїтні. Для визначення різниці ознак до і після лікування, безперервно розподілених випадкових величин двох пов'язаних змінних – Z-критерій знаків. Описова статистика кількісних ознак представлена у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±δ); медіани та квартиль (нижній квартиль; верхній квартиль); медіани та мінімального і максимального значення.

Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації лікарів, етичним та морально-правовим вимогам згідно з Наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., а також затверджене локальним етичним комітетом КОШМД.

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз результатів дослідження продемонстрував статистичну подібність у пацієнтів обох груп за універсальними клінічними показниками: систолічний артеріальний тиск (САТ), частота скорочень серця (ЧСС), частота дихальних рухів (ЧДР), сатурація крові киснем (SpO₂) (табл. 2). Одразу при госпіталізації пацієнта спостерігали

Таблиця 3

Прогнозування перебігу тромбоемболії легеневої артерії і характер ураження легеневих судин за даними мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії

Показник		1-ша група (n=28)	2-га група (n=17)	U-test Манна – Уїтні
PESI, бали (оригінальна версія)	Референтний інтервал < 65	152±19 128–178	138,0±9,7 119–145	U ₁₋₂ =1,4; p<0,01
	Клас	V (IV)	V (IV)	
Бік ураження легень	Двобічне	24 (86 %)	14/82 %	U ₁₋₂ =2,2; p=0,33
	Тромб-наїзник ¹	1 (3,6 %)	–	
	Однобічне	4 (14 %)	3 (9,4 %)	
Дефекти наповнення у просвіті судин	У головних легеневих стовбурах з переходом на часткові артерії	20 (76 %)	12 (71 %)	U ₁₋₂ =3,1; p=0,23
	У часткових судинах з переходом на сегментарні артерії	7 (24 %)	5 (29 %)	
Характер контрастування судини	Повністю перекриває просвіт судини	18 (64 %)	9 (53 %)	U ₁₋₂ =0,58; p=0,75
	Перекриває просвіт судини на 2/3 або 1/3	10 (36 %)	8 (47 %)	

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількисні – у вигляді $M \pm \delta$, мінімального і максимального значення.

¹ За характером контрастування судин тромб-наїзник віднесений до двобічного ушкодження.

тахіпное в положенні лежачи, тахікардію, гіпоксемію; за лабораторними дослідженням – «стресорну» гіперглікемію, підвищення рівня гематокриту через «терапевтичну» втрату плазми і формування гіповолемії, незначний лейкоцитоз без нейтрофільного зсуву.

За результатами статистичного аналізу визначено, що на початку в 1-й групі були меншими рівні САТ і гемоглобіну, більшими – ЧСС, рівень глікемії і лейкоцитозу; рівень креатиніну в сироватці крові дорівнював значенням верхньої межі референтного діапазону. ШКФ була зменшеною, що відображало наявність гострого порушення ниркової функції і, відповідно, ризику формування синдрому пошкодження нирок: за критерієм RIFLE – стадія ризику, за AKIN – 1-ша стадія. Проте в 1-й групі, у пацієнтів якої зареєстровані епізоди гострих гемодинамічних розладів, а саме серцево-судинної недостатності, ступінь вираження порушень був вищим ($p_{1-2}=0,037$), ніж у 2-й групі – у пацієнтів з нормальним рівнем артеріального тиску. У хворих 1-ї групи при госпіталізації ознаки гострої системної запальної відповіді (ССЗВ) були більш вираженими ($p=0,01-0,18$), на відміну від 2-ї групи, в якій терапевтичне вікно було тривалішим ($p<0,01$), але при цьому у всіх пацієнтів спостерігалася подібна ($p=0,36$) гіпоксемія. Проведений статистичний аналіз рангової кореляції Спірмена виявив позитивний зв'язок

помірної сили між кількістю лейкоцитів при надходженні й рівнем фібриногену ($p=0,62$; $p<0,002$) та фібрину ($p=0,64$; $p<0,003$).

Аналіз показників, за якими здійснювали прогнозування перебігу ТЕЛА (табл. 3), виявив, що кількість балів за PESI була вищою ($p<0,01$) у 1-й групі в межах об'єднаних IV і V класів, з високим (до 11 %) і дуже високим (до 24,5 %) ризиком 30-денної смерті.

В обох групах було визначено подібну ($p=0,33$) двобічну (у 82–86 % пацієнтів) емболізацію в головних стовбурах ЛА (71–76 %) з переходом на часткові артерії при повному перекриванні просвіту судин у 53–64 % пацієнтів.

За даними первинної діагностичної МСКТ, розміри правого шлуночка (ПШ) були більшими ($U=3,0$; $p<0,05$) у 1-й групі – 44,3 (42–55) мм проти 41,5 (38,5–51) мм у 2-й групі, а ширина стовбура ЛА гранично меншою ($U=3,8$; $p<0,05$) – 28,5 (23–28) мм проти 32,5 (30,5–34,7) мм. В обох групах були подібними: поперечний розмір лівого шлуночка (ЛШ) – 31 (28–47) мм ($U=31,5$; $p=0,89$), ширина лівої ЛА – 24,8 (23–28) мм ($U=14,5$; $p=0,85$).

За даними ехокардіографії визначено первинне патологічне збільшення правих відділів серця, рівня систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) і кінцеводіастолічного об'єму (КДО) ЛШ зі збереженням фракції викиду (ФВ) ЛШ.

СТЛА був збільшеним до 50–55 [31; 80] мм рт. ст. ($U=11,5$; $p=0,76$), перевищуючи нормативні значення (до 20 мм рт. ст.) більше ніж удвічі. КДО в обох групах був збільшеним до 93,5 [62; 122] мл ($U_{1-2}=26$; $p=0,44$, значення норми – 55–75 мл). Вихідна ФВ ЛШ була подібною ($U_{1-2}=33,5$; $p=0,34$) і дорівнювала 61 [59; 65] % у розрахунку за Тейхольцем; ударний індекс незначно перевищував нижню межу референтного діапазону (25–50) – 34,1 [32; 36] мл/м² ($U_{1-2}=18,5$; $p=0,45$). Діастолічний розмір ПШ збільшений до 2,85–3 [2,85; 3,2] см ($U_{1-2}=35,5$; $p=0,96$) і статистично значуще перевищував верхню межу референтного діапазону (0,5–2 см). Площа правого передсердя (ПП) дорівнювала 17,5–18,8 [15,2; 19,8] см² ($U_{1-2}=46$; $p=0,44$), а індекс площі ПП (ППП) – 8,30–9,05 [7,5; 9,9] ($U_{1-2}=34$; $p=0,28$), на межі верхніх референтних значень (ПП – 8,3–19,5 см², ППП – 5,5–9,3). При цьому ознакою перенавантаження ПШ було також підвищення КДО ПШ до 94 [62; 110] мл ($U_{1-2}=26$; $p=0,44$).

Після проведення ТЛТ найбільші й значущі зміни, майже на 20 %, одразу виявлялися зменшенням гіпоксемії, тахіпное, тахікардії. На початку ТЛТ, порівняно з показниками при госпіталізації до ВІТ, у 1-й групі САТ підвищився ($Z=2,61$; $p=0,09$) до 120 (114–120) мм рт. ст., проте залишався меншим ($U_{1-2}=1,4$; $p<0,01$), ніж у 2-й групі – 132 (110–140) мм рт. ст. Зберігалася міжгрупова різниця ($U_{1-2}=22,5$; $p<0,001$) за ЧСС: у 1-й групі – 110 (103–122) за 1 хв, у 2-й – 105 (98–122). Одразу після ТЛТ спостерігали зменшення ($p<0,0001$) тахіпное у 1-й групі ($Z=4,36$; $p<0,0001$) до 25 (22–26) рухів за 1 хв, у 2-й ($Z=3,01$; $p<0,001$) – до 28 (24–32) рухів за 1 хв, при одночасному сприятливому збільшенні показника SpO₂: у 1-й групі ($Z=3,93$; $p=0,00001$) до 94 (93–96) %, у 2-й ($Z=2,84$; $p<0,0001$) – до 93 (91–95) %. ЧСС зменшилася у 1-й групі ($Z=3,88$; $p<0,0001$) до 106 (86–112) за 1 хв, у 2-й ($Z=3,21$; $p<0,0001$) – до 87 (80–110) за 1 хв.

Через 12 год після ТЛТ ($Z=3,72$ – $3,98$; $p<0,00001$) у більшості пацієнтів обох груп у межах референтного діапазону вже реєструвалися значення SpO₂ – 95–96 (93–97) % ($U_{1-2}=0,85$; $p=0,56$), ЧСС – 75–80 (64–88) за 1 хв ($U_{1-2}=53,1$; $p=0,89$), ЧДР – 22 (20–28) за 1 хв ($U_{1-2}=85$; $p=0,61$). В обох групах ($U_{1-2}=85$; $p=0,61$) САТ дорівнював 120 (110–130) мм рт. ст.

На 8-му–10-ту добу після проведення ТЛТ на тлі базисної терапії відновлювалися і були подібними ($U_{1-2}=39,2$ – $13,1$; $p_{1-2}>0,25$) значення SpO₂, САТ, ЧДР, ЧСС. Зменшилися рівень глікемії ($Z=2,27$; $p=0,021$) до 3,9–5,5 ммоль/л ($U_{1-2}=33,4$; $p=0,25$) та кількість лейкоцитів ($Z=1,84$; $p=0,062$) – до 7,0 [6,2; 8,9]·10⁹/л, без нейтрофільного паличкоядерного зсуву ($Z=0,51$; $p=0,66$) – 1–2 % ($U_{1-2}=26$; $p=0,81$).

Повторна ехокардіографія, проведена через 10–12 діб, відобразила сприятливі зміни в параметрах центральної гемодинаміки: зменшився тиск у ЛА, КДО ПШ і, відповідно, розміри правих відділів серця, при цьому збільшувалася ФВ. В обох групах зменшився ($Z=2,48$; $p<0,01$) і практично нормалізувався СТЛА – до 26,4–27 [23; 32] мм рт. ст. ($U_{1-2}=10,2$; $p=0,81$), при певному (у 11 %), але статистично не значущому ($Z=1,22$; $p=0,22$) зменшенні ($Z=2,58$; $p<0,01$) розміру ПШ до 2,8 [2,6; 3,0] см ($U_{1-2}=45,2$; $p=0,77$); КДО ($Z=2,14$; $p=0,02$) – до 80 [60; 89] мл/м² ($U_{1-2}=29$; $p=0,27$), проте ці параметри ще перевищували верхню межу референтного діапазону ((78±11) мл/м²). Спостерігалася зменшення ($Z=2,4$; $p<0,01$): ПП – до 17,0 [15; 18,3] см² ($U_{1-2}=32$; $p=0,31$), ППП – до 7,70–8,8 [7,3; 9,9] см² ($U_{1-2}=31,4$; $p=0,36$). ФВ збільшилася ($Z=2,31$; $p=0,018$) до 64 [55,7; 68] % ($U_{1-2}=34,5$; $p=0,15$), ударний індекс ($Z=2,81$; $p<0,001$) – до 34,5 [32; 39] мл/м² ($U_{1-2}=16,5$; $p=0,53$). При цьому КДО сприятливо знизився ($Z=2,92$; $p<0,001$) до 81 [60; 82] мл ($U_{1-2}=31,5$; $p=0,27$).

Підсумовуючи ці дані, можна стверджувати, що обидві групи суттєво відрізнялися між собою за вихідною тяжкістю клінічного стану (епізоди пригнічення гемодинаміки, порушення функції нирок, ознаки ССЗВ) до проведення ТЛТ і водночас мали абсолютно порівнянну позитивну динаміку після проведення ТЛТ. Одразу після госпіталізації пацієнтів до ВІТ визначено показники гемостазу і встановлено, що вони були в межах референтного діапазону (табл. 4), але виявлені чіткі негативні тенденції змін.

Так, виявлена первинна прокоагуляційна спрямованість змін подібна ($p_{1-2}>0,25$) в обох досліджуваних групах. Показники тромбіноутворення обох ланок активації гемокоагуляції збільшені до верхньої межі референтного діапазону. Зменшення АЧТЧ в обох групах ($p_{1-2}=0,36$) за нижню межу референтного діапазону підтвердило прокоагуляційну спрямованість шляхом контактної активації коагуляції. Поряд з цим спостерігали чітку тенденцію до збільшення вмісту фібриногену – основного коагуляційного субстрату, який перевищував верхню межу референтного діапазону ($p_{1-2}=0,25$). На тлі верифікованого патологічного тромбоутворення були значно збільшеними маркери тромбінемії: розчинний фібрин – майже вдвічі, D-димер – у кілька разів, відображаючи одночасне надмірне тромбоутворення *in vivo* та супутній фібриноліз, що відбувся. Процеси, які характеризують посткоагуляційну фазу, окреслили первинне пригнічення системної фібринолітичної активності – значення спонтанного фібринолізу були зменшеними до 60 % від належних. Одночасно виявилися порушеними властивості згустка – належного ущільнення *in vitro* не відбу-

Таблиця 4

Показники системи зсідання крові у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії після госпіталізації у відділення інтенсивної терапії і до проведення тромболітичної терапії¹

Показник	Референтні значення, референтний інтервал	1-ша група (n=28)	2-га група (n=17)	U-test Манна – Уїтні
Судинно-тромбоцитарний				
Гематокрит	38,6±1,3 Чол. 40–48 Жін. 36–42	44,6 [41; 49]	42,5 [40; 44]	U=74; p=0,18
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	286±20 Чол. 200–400 Жін. 180–320	240 [205; 242]	266 [228; 312]	U=26,5; p=0,20
Плазмовий коагуляційний				
Фаза II. Тромбіноутворення зовнішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу				
Протромбіновий час, с	17,5±1,2 15–20	19,1±1,6 17–22	19,8±2,1 16–23	U=77; p=0,35
Протромбіновий індекс, %	92,6±1,5 80–100	95,1 90–110	96,1 86–106	U=9,3; p=0,50
Тромбіноутворення внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу				
АЧТЧ, с	32,1±0,5 25,9–38,2	22,8±2,3	23,5±2,4	U=71; p=0,36
Фаза III. Фібриноутворення				
Фібриноген за Clauss, г/л	2,6±0,15 2–3,5	4,5 [3,75; 5,0]	4,0 [3,5; 5,0]	U=78,5; p=0,25
Фібрин, мг	10,1±0,5 9–12	17,6 [15; 20]	16,1 [14; 20]	U=74,5; p=0,29
Фібриноліз				
Спонтанний фібриноліз, %	15,5±0,68	9,5 [7,1; 14,8]	8,5 [6,1; 10,8]	U=31,5; p=0,080
D-димер, мкг/л	219±30	4433 [1730; 6226]	5214 [3353; 7166]	U=33,0; p=0,53
Гемостатичні властивості згустка				
Власна ретракція, %	38,3±0,9	32,9 [30,1; 37,3]	30,3 [26,1; 34,6]	U=81; p=0,45
Загальний % фібринолізу/ретракції	53,8±0,77	28,8 [23,5; 42,7]	29,4 [25,3; 35,2]	U=58,5; p=0,27

Показники наведено у вигляді M±δ, а також як медіана [нижній квартиль; верхній квартиль] та як мінімальне – максимальне значення. ¹ Використано ідею наведення даних коагулограми за Є.П. Івановим (1980, 1991).

валося – власна ретракція була зменшеною за нижню межу референтного діапазону. Це пояснює отримані нами дані про підвищення майже вдвічі рівня розчинного фібрину, який не може бути розчинним через відсутність факторів, що мають його гідролізувати.

Отже, попри значно вираженіші клінічні вияви в 1-й групі, ступінь прокоагулянтних змін, особли-

во одночасне порушення кінцевих стадій гемостазу, а саме – послаблення процесів ретракції згустка та фібринолізу, був однаковим, що свідчить про передумови формування синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання в обох групах. Визначена односпрямованість та подібна вираженість прокоагулянтних змін також свідчать на користь проведення системної ТЛТ у хворих з про-

Таблиця 5

Показники системи зсідання крові у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії на 5-ту добу після проведеної тромболітичної терапії на тлі антикоагулянтної терапії

Показник	Референтні значення, референтний інтервал	1-ша група (n=18)	2-га група (n=9)	U-test Манна – Уїтні
Судинно-тромбоцитарний				
Гематокрит	38,6±1,3 Чол. 40–48 Жін. 36–42	43,5 [42; 45]	40,3 [34; 44]	U=43,2; p=0,29
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	286±20 Чол. 200–400 Жін. 180–320	229 [201; 270]	249 [201; 292]	U=37,5; p=0,34
Плазмовий коагуляційний				
Фаза II. Тромбіноутворення зовнішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу				
Протромбіновий час, с	17,5±1,2 15–20	23,2 [19; 25]	22,6 [18; 26]	U=64,5; p=0,33
Протромбіновий індекс, %	92,6±1,5 80–100	77,7 [73; 85]	84,1 [77; 90]	U=42,5; p=0,26
Тромбіноутворення внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу				
АЧТЧ, с	32,1±0,5 25,9–38,2	45,3±5,9	47,2±6,5	U=71,2; p=0,36
Фаза III. Фібриноутворення				
Фібриноген за Clauss, г/л	2,60±0,15 2–3,5	3,15 [2,25; 4,1]	3,75 [3,0; 5,0]	U=52,0; p=0,26
Фібрин, мг/л	10,1±0,5 9–12	13,0 [9; 17]	14,6 [12; 20]	U=62,0; p=0,21
Фібриноліз				
Спонтанний фібриноліз, %	15,50±0,68	11,8 [9,9; 13,2]	12,1 [9,4; 13,9]	U=59,1; p=0,29
D-димер, мкг/л	219±30	3315 [2124; 4264]	3731 [2448; 4692]	U=45,0; p=0,32
Гемостатичні властивості згустка				
Власна ретракція, %	38,3±0,9	31,9 [21,3; 33,4]	32,3 [17,8; 35,1]	U=33,0; p=0,21
Загальний % фібринолізу/ретракції	53,80±0,77	36,9 [33,3; 44,0]	37,4 [24,5; 39,6]	U=42,5; p=0,34

Показники наведено у вигляді $M \pm \delta$, а також як медіана [нижній квартиль; верхній квартиль] та як мінімальне – максимальне значення.

міжним-високим ризиком як додаткового фібринолітичного впливу.

На 5-ту добу після проведеної ТЛТ на тлі базисної терапії досягнутий певний рівень «терапевтичної» гіпокоагуляції. Динаміка показників системи зсідання крові виявилася насамперед підвищенням ($Z=5,62$; $p<0,00001$) значень АЧТЧ (табл. 5) і досягненням цільового рівня гіпокоагу-

ляції в обох досліджуваних групах ($p_{1,2}=0,36$), що зумовлено закономірним впливом антикоагулянтної терапії – дією нефракціонованого гепарину/низькомолекулярного гепарину на внутрішній шлях гемокоагуляції.

В обох групах ($p_{1,2}>0,26$) відбулося збільшення ($Z=2,74$; $p=0,0013$) протромбінового часу за верхню межу референтного діапазону і, відповідно,

зменшення ($Z=3,62$; $p=0,00029$) протромбінового індексу, відображаючи певну плазмову гіпокоагуляцію на тлі продовжуваної антикоагулянтної терапії і дію на фактори, які активують утворення комплексу протромбінази зовнішнім шляхом. Одночасне підвищення АЧТЧ і протромбінового часу відобразило стан досягнення антикоагулянтного ефекту також на рівні загального шляху утворення комплексу протромбінази. Зменшився ($Z=2,91$; $p=0,0042$) і рівень фібриногену, але дорівнював значенням верхньої межі, що досліджена у групі здорових добровольців. Попри сприятливі зміни, залишалися збільшеними маркери тромбінемії – значення розчинного фібрину зменшилися ($Z=3,03$; $p=0,00069$), але перевищували верхню межу референтного діапазону в обох групах ($p_{1,2}=0,21$). Рівень D-димеру ($n=11$) зменшився ($Z=4,37$; $p<0,0001$), але в декілька разів перевищував межові значення. Тривала антикоагуляційна недостатність фібринолітичної ланки – значення спонтанного фібринолізу збільшилися ($Z=2,78$; $p=0,0068$) майже до 30 %, однак не досягли референтних. Властивості згустка *in vitro* повністю не відновилися – значення власної ретракції збільшилися ($Z=2,64$; $p=0,0098$), при цьому залишаються значно нижчими за референтні – належного ущільнення не відбулося, що засвідчує збереження високого ризику рецидиву тромбоемболічних подій. Тобто, на 5-ту добу після проведеної системної ТЛТ, подальшої антикоагулянтної терапії стан гемокоагуляції залишався однаково ($p_{1,2}>0,25$) порушеним в обох групах.

Фатальні ускладнення виникли у двох пацієнтів, загальна госпітальна летальність становила 4,4 %. Геморагічний інсульт з летальним наслідком розвинувся в 1 (2,2 %) випадку наприкінці 4-ї доби в жінки 75 років (2-га група), після переведення у відділення кардіології. Гостра серцева недостатність раптово виникла на 12-ту добу в чоловіка віком 70 років – 1 (2,2 %) випадок (1-ша група).

ОБГОВОРЕННЯ

Проведений нами аналіз дозволяє стверджувати, що в пацієнтів з гострою ТЕЛА з високим і проміжним-високим ризиком спостерігаються однакові за силою прокоагулянтні зміни гемостазу із супутньою антикоагуляційною недостатністю фібринолітичної ланки: системним зменшенням лізису згустка та його незначної щільності.

Подібні дані щодо цього лабораторного тесту (ретракція згустка крові й ущільнення тромбу) були представлені в працях V. Tutwiler. A. Peshkova (2018, 2019) як дані, що формують

гіпотезу особливостей коагуляції при ТЕЛА, а також підтверджують діагностичну та прогностичну цінність цього показника [18]. Отже, через наведені відповідні зміни фібринолізу і ретракції їх співвідношення для всього діапазону загальновибіркових значень було закономірно зниженим. У низці досліджень зазначено, що в пацієнтів з ТЕЛА виявлено зниження плазмового фібринолітичного потенціалу і затримка відновлення функції коагуляції після епізоду тромбоемболізму [7, 17–19].

Доцільність проведення системної ТЛТ у хворих з проміжним-високим ризиком раніше не досліджувалася у зв'язку зі ступенем порушення коагуляційних процесів та їх стійкості, порівняно з групою хворих з високим і дуже високим ризиком. Отримані дані свідчать про статистично значущу подібність порушень фібринолізу та властивостей згустка в цій групі щодо групи з проміжним-високим ризиком. Це додатково підтверджує як доцільність використання системної ТЛТ, так і подальшу довготривалу антикоагулянтну терапію в цій групі. Водночас цільова ефективність ТЛТ була досягнута за інтегральними клінічними і лабораторними показниками.

Обмеженнями в представленому дослідженні є невелика вибірка пацієнтів, відсутність додаткової оцінки еуглобулінового фібринолізу.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії, незалежно від наявності високого або проміжного-високого ризику за даними коагулограми, спостерігається однаковий за силою та спрямованістю прокоагулянтний стан гемостазу, пригнічення фібринолітичної активності, зменшення щільності згустка *in vitro*.

2. На 5-ту добу після тромболітичної терапії на тлі базисної антикоагулянтної терапії, попри певний рівень «терапевтичної» антикоагуляції, зберігається достатньо високий рівень маркерів тромбінемії, пригнічення фібринолізу та ретракції.

3. Наявність однакових за силою та спрямованістю коагуляційних змін, особливо виснаження фібринолітичних механізмів гемостазу, позитивний клінічний вплив тромболітичної терапії в групі з проміжним-високим ризиком засвідчують доцільність подальшого вивчення наслідків та можливих клінічних переваг проведення тромболітичної терапії в цій групі хворих.

Перспективою подальшого дослідження є вивчення спрямованості коагуляційних змін на тлі довготривалої антикоагулянтної терапії прямими оральними антикоагулянтами.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: написання проєкту статті – О.А.К., О.М.К., О.М.; огляд літератури – О.А.К., О.М.К.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних – О.М.; редагування тексту, формулювання висновків – О.А.К.

Автори висловлюють щирю подяку всьому персоналу ВІТ № 1 КОШМД за проведену роботу, яку було узагальнено в цій статті.

Література

1. Коваль О.А., Клігуненко О.М., Муризіна О.Ю., Павленко О.М. Ефективність і безпечність системної тромболітичної терапії у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії та ризиком ранньої смерті // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 13–21.
2. Целуйко В.Й., Сухова С.М., Яковлева Л.М., Кіношенко К.Ю. Чинники, що асоціюються з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з гострою тромбоемболією легеневих артерій // Укр. кардіол. журн.– 2017.– № 5.– С. 75–84.
3. Amoury M., Noack F., Kleeberg K. et al. Prognosis of patients with pulmonary embolism after rehabilitation // Vasc. Health Risk Manag.– 2018.– Vol. 14.– P. 183–187. doi: 10.2147/VHRM.S158815.
4. Chatterjee S., Weinberg I., Yeh R.W. et al. Risk factors for intracranial haemorrhage in patients with pulmonary embolism treated with thrombolytic therapy Development of the PE-CH Score // Thromb. Haemost.– 2017.– Vol. 117 (2).– P. 246–251. doi: 10.1160/TH16-07-0588.
5. Fahrni J., Husmann M., Gretener S.B., Keo H.H. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – a practical approach // Vasc. Health Risk Manag.– 2015.– Vol. 11.– P. 451–459. doi: 10.2147/VHRM.S83718.
6. Igneri L.A., Hammer J.M. Systemic thrombolytic therapy for massive and submassive pulmonary embolism // J. Pharm. Pract.– 2018.– Vol. 1.– P. 897190018767769. doi: 10.1177/0897190018767769.
7. Karasu A., Baglin T.P., Luddington R. et al. Prolonged clot lysis time increases the risk of a first but not recurrent venous thrombosis // Brit. J. Haematol.– 2016.– Vol. 172 (6).– P. 947–953. doi: 10.1111/bjh.13911.
8. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest.– 2016.– Vol. 149 (2).– P. 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
9. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2019.– Aug 31. pii: ehz405. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
10. Konstantinides S.V., Wàrntges S. Acute phase treatment of venous thromboembolism: advanced therapy. Systemic fibrinolysis and pharmacomechanical therapy // Thromb. Haemost.– 2015.– Vol. 113 (6).– P. 1202–1209. doi: 10.1160/TH14-11-0998.
11. Kupis RW., Goldman-Mazur S., Polak M. et al. Faster fibrin clot degradation characterizes patients with central pulmonary embolism at a low risk of recurrent peripheral embolism // Sci Rep.– 2019.– Vol. 9 (1).– P. 72. doi: 10.1038/s41598-018-37114-4.
12. Long B., Koyfman A. Current controversies in thrombolytic use in acute pulmonary embolism // J. Emerg. Med.– 2016.– Vol. 51 (1).– P. 37–44. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.02.024.
13. Marti C., John G., Konstantinides S. et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36.– P. 605–614. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218.
14. Meyer G., Planquette B., Sanchez O. Pulmonary embolism: whom to discharge and whom to thrombolize? // J. Thromb. Haemost.– 2015.– Vol. 13 (Suppl. 1).– P. 252–258. doi: 10.1111/jth.12944.
15. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al.; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism // New Engl. J. Med.– 2014.– Vol. 370.– P. 1402–1411. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
16. Nakamura S., Takano H., Kubota Y. et al. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis // J. Thromb. Haemost.– 2014.– Vol. 12 (7).– P. 1086–1095. doi: 10.1111/jth.12608.
17. Siudut J., Grela M., Wypasek E. et al. Reduced plasma fibrin clot permeability and susceptibility to lysis are associated with increased risk of postthrombotic syndrome // J. Thromb. Haemost.– 2016.– Vol. 14 (4).– P. 784–793. doi: 10.1111/jth.13264.
18. Tutwiler V., Peshkova A.D., Le Minh G. et al. Blood clot contraction differentially modulates internal and external fibrinolysis // Thromb. Haemost.– 2019.– Vol. 17 (Issue 2).– P. 361–370. doi: 10.1111/jth.14370.
19. Zabczyk M., Plens K., Wojtowicz W., Undas A. Prothrombotic fibrin clot phenotype is associated with recurrent pulmonary embolism after discontinuation of anticoagulant therapy // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2017.– Vol. 37 (2).– P. 365–373. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308253.

Коагуляционные свойства свертывающей системы крови при острой тромбоземболии легочной артерии и их изменения на фоне проведенной системной тромболитической терапии у пациентов с разным риском госпитальной летальности

Е.А. Коваль, Е.Н. Клигуненко, О.Ю. Мурызина

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Цель работы – оценить динамику коагуляционных изменений свертывающей системы крови у пациентов с высоким и промежуточным-высоким риском с острой тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА) до и после проведения системной тромболитической терапии (ТЛТ).

Материалы и методы. Проведено инициативное контролируемое проспективное нерандомизированное исследование результатов лечения 45 пациентов с первичным эпизодом острой ТЭЛА, которым осуществлена ТЛТ в отделении интенсивной терапии. В представленной выборке – 29 (64 %) мужчин и 16 (36 %) женщин в возрасте в среднем $(55,6 \pm 13,6)$ года. Стратификация проведена согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014) на нестабильных пациентах с гипотонией или эпизодом синкопе (1-я группа, 28 (62 %) больных) и пациентов с нормальным уровнем артериального давления с промежуточным-высоким риском (2-я группа, 17 (38 %) больных) с подтвержденным мультidetекторной спиральной компьютерной томографией в ангиорежиме значительным двусторонним эмболическим повреждением, признаками дисфункции правого желудочка и положительными биомаркерами повреждения миокарда. Риск 30-дневной смерти по клиническим параметрам PESI соответствует V (IV) классу: в 1-й группе – (152 ± 19) баллов, во 2-й – $(138,0 \pm 9,7)$ балла ($p < 0,01$).

Результаты и обсуждение. В обеих группах определено сопоставимое ($p_{1,2} > 0,25$) прокоагулянтное изменение показателей тромбинообразования обеих звеньев активации гемокоагуляции: протромбиновое время увеличено до $19,8 [16, 23]$ с, протромбиновый индекс – до $96,1 \%$ [86; 106], активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) снижено до $23,5 [21; 24]$ с. Содержание основного коагуляционного субстрата фибриногена увеличено до $4,3 [4,1; 4,5]$ г/л, маркеров тромбинемии: растворимого фибрина – до $17,0 [16; 18]$ мг, D-димера – до $4953 [3605; 5643]$ нг/мл. Угнетена системная фибринолитическая активность – значения спонтанного фибринолиза снижены до $9,5 \%$ [6,0; 12,2], собственной ретракции сгустка – до $31,9 \%$ [26,1; 36,1]. На 5-е сутки после проведенной ТЛТ на фоне базисной терапии динамика проявилась, прежде всего, повышением ($Z=5,62$; $p < 0,00001$) значений АЧТВ до $(46,1 \pm 6,0)$ с ($p_{1,2}=0,36$), протромбинового времени – до $22,9 (18-26)$ с, значения фибриногена при этом уменьшились до $3,5$ г/л. Несмотря на благоприятные изменения, по-прежнему определялись маркеры тромбинемии: значения фибрина уменьшились ($Z=3,03$; $p < 0,001$) до $13,7$ мг, однако превышали верхнюю границу референтного диапазона в обеих группах ($p_{1,2}=0,21$). Значения спонтанного фибринолиза возросли до $11,9 [9,9; 12,4] \%$, собственной ретракции ($Z=2,64$; $p < 0,01$) – до $32,0 [27,9; 33,0] \%$, что значительно ниже референтных, тем самым подтверждая высокий риск рецидива тромбоземболических эпизодов.

Выводы. У пациентов с острой ТЭЛА, независимо от степени риска – высокого или промежуточного-высокого, по данным коагулограммы определяется прокоагулянтное состояние гемостаза, одинаковое по силе и направленности изменений – угнетение фибринолитической активности, уменьшение плотности сгустка *in vitro*. На 5-е сутки после ТЛТ на фоне базисной антикоагулянтной терапии при достижении целевой «терапевтической» антикоагуляции сохраняется достаточно высокий уровень маркеров тромбинемии, угнетение фибринолиза и ретракции. Формирование одинаковых по силе и направленности коагуляционных изменений, истощение фибринолитических механизмов гемостаза, при положительном клиническом воздействии ТЛТ определяют целесообразность проведения ТЛТ в группе пациентов с промежуточным-высоким риском ранней смерти.

Ключевые слова: острая тромбоземболия легочной артерии, стратификация риска, система свертывания крови, системная тромболитическая терапия.

Coagulation properties of the blood coagulation system in acute pulmonary embolism and their dynamics against the background of systemic thrombolytic therapy for patients with different risk of hospital mortality

О.А. Koval, О.М. Klygunenko, О.Ю. Muryzina

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

The aim – to evaluate the dynamics of blood coagulation changes in patients with acute pulmonary embolism before and after systemic thrombolytic therapy (TLT), by comparing high and intermediate-high risk groups.

Materials and methods. 45 patients, 29 male (62 %) and 17 female (38 %), 55.6±13.6 years old admitted into an intensive care unit with the first episode of acute PE and received systemic thrombolysis, were included into prospective nonrandomized investigation. According to the ESC Guideline on pulmonary embolism (2014) these patients were split into two groups: unstable high-risk pulmonary embolism patients having or hypotension or episodes of syncope (group 1, n=28, 62 %), and patients with intermediate-high mortality risk with stable hemodynamic indexes (group 2, n=17, 38 %) but with massive bilateral embolism ($U_{1,2}=2.2$, $p=0.33$), verified by multispiral computed tomography pulmonary angiography (angio-regimen), hemodynamically overload, with signs of right and ventricular dysfunction and positive troponin tests. The 30-day mortality risk for PESI corresponds to Grade V (IV): 152 ± 19 points in group 1, 138.0±9.7 in group 2 ($p_{1,2}<0.01$).

Results and discussion. In both groups, a similar ($p_{1,2}>0.25$) initial procoagulant status was revealed by changes in thrombin formation indexes: prothrombin time (PT) increased to 19.8 [16, 23] sec, and prothrombin index increased to 96.1 % [86, 106], reduction of activated partial thromboplastin time to 23.5 [21, 24] sec. The content of the main coagulation substrate fibrinogen increased up to 4.3 [4.1, 4.5] g/l ($p_{1,2}=0.25$), and markers of thrombinemia increased as follows: soluble fibrin up to 17.0 [16, 18] mg, D-dimer up to 5214 [3605, 5643] ng/ml. The systemic fibrinolytic activity was initially suppressed: the values of spontaneous fibrinolysis were reduced to 9.5 [6.0, 12.2] %, self-retraction – to 31.9 [26.1, 36.1] %. On the 5th day after the TLT on the background of basic therapy, the following dynamics was observed: increase of ($Z=5.62$, $p<0.00001$) activated partial thromboplastin time values – up to 46.1 ± 6.0 s ($p_{1,2}=0.36$) and PT – up to 22.9 (18–26) s, while fibrinogen decreased – down to 3.5 g/l. Despite favorable changes, markers of thrombinemia remained increased: although fibrin values decreased ($Z=3.03$, $p<0.001$) to 13.7 mg, but still exceeded the upper limit of the reference range in both groups ($p_{1,2}=0.21$). The values of spontaneous fibrinolysis increased to 11.9 % [9.9, 12.4], and self-retraction ($Z=0.64$, $p<0.01$) to 32.0 % [27.9, 33.0], remaining significantly lower than the reference level and indicating high risk of relapse of thromboembolic events.

Conclusions. For patients with acute pulmonary embolism, regardless of the presence of high or intermediate-high risk, according to the main coagulation indexes, the procoagulant state of hemostasis, inhibition of fibrinolytic activity, decrease in clot density in vitro are identical in strength and direction. On the 5th day after TLT on the basic anticoagulation therapy and despite a certain level of therapeutic anticoagulation, a rather high level of markers of thrombinemia, inhibition of fibrinolysis and retraction persists. The presence of the same coagulation changes in strength and orientation, the depletion of fibrinolytic mechanisms of hemostasis, the positive clinical impact of TLT in the intermediate-high risk group supports indications for TLT in this group of patients.

Key words: acute pulmonary embolism, risk stratification, blood coagulation, systemic thrombolysis.

Едаравон у профілактиці контраст-індукованого гострого ураження нирок

Д.Д. Іванов¹, М.Д. Іванова², І.І. Бурлаченко³

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

² Міланський університет Бікокка, Італія

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Мета роботи – оцінити ефективність едаравону в запобіганні розвитку контраст-індукованого гострого ураження нирок (КІГУН).

Матеріали і методи. Проведено багатоцентрове відкрите проспективне рандомізоване контрольоване дослідження для оцінювання ефективності едаравону в профілактиці КІГУН у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 3b–4 стадії. Було сформовано дві групи хворих віком 46–68 років (у середньому 55 ± 3 роки) – основну і контрольну. Основну групу становили 16 пацієнтів з ХХН 3b або 4 стадії (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою $СКД-ЕРІ$ (32 ± 4) мл/хв), які отримували едаравон у дозі 30 мг шляхом внутрішньовенного інфузійного введення. До контрольної групи увійшло 20 пацієнтів із ХХН 3b або 4 стадії (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (33 ± 3) мл/хв), у яких едаравон при проведенні коронароангіографії не застосовували. Пацієнти обох груп перед коронароангіографією отримували внутрішньовенну гідратацію 0,9 % натрію. Первинна кінцева точка: розвиток КІГУН протягом 48 год після введення контрастного засобу та необхідність проведення ниркової замісної терапії. Вторинна кінцева точка: рівень калію в сироватці крові понад 5,5 ммоль/л.

Результати та обговорення. Розвиток КІГУН документовано у 4 пацієнтів основної групи та 12 пацієнтів контрольної групи ($p\leq 0,05$; RR 0,417; RRR 0,583; RD 0,350; NNT 2,857). Виявлено статистично значущу різницю між групами для обох кінцевих точок, що свідчить про перспективні можливості застосування едаравону для профілактики КІГУН у пацієнтів з ХХН 3b–4 стадії. Аналіз індивідуальних даних показує, що едаравон був ефективнішим у хворих із ХХН 3b стадії (три випадки КІГУН з 10) порівняно з ХХН 4 стадії (один із 2).

Висновки. Едаравон може бути перспективним рішенням для профілактики КІГУН у пацієнтів із ХХН 3b–4 стадії, яким терміново виконують коронароангіографію.

Ключові слова: контраст-індуковане гостре ураження нирок, хронічна хвороба нирок, едаравон, коронароангіографія.

Контраст-індукована нефропатія – це патологічний стан, який виявляється гострим порушенням функції нирок, що виникає протягом 24–72 год після внутрішньосудинного введення рентгеноконтрастного засобу [5]. Зниження ниркової функції зазвичай незначне, досягає піку на 2-гу–3-тю добу, а ниркова функція може повертатися до початкових значень протягом 1–3 тижнів. Як і всі форми гострого ура-

ження нирок, епізод контраст-індукованого гострого ураження нирок (КІГУН) є маркером збільшення короткострокової і довгострокової захворюваності й смертності та тривалого перебування в стаціонарі [12].

Спочатку гостре порушення функції нирок після введення рентгеноконтрастного засобу визначалося як підвищення концентрації сироваткового креатиніну більш ніж на 25 % (або на 0,5

Таблиця 1

Класифікація гострого ураження нирок [5]

Стадія	Критерії за рівнем креатиніну	Критерії за кількістю сечі
1	Зростання ≥ 26 мкмоль/л протягом 48 год або збільшення $\geq 1,5$ разу до 1,9 від останнього відомого значення	$< 0,5$ мл \cdot кг ⁻¹ \cdot год ⁻¹ протягом > 6 год
2	Збільшення ≥ 2 рази до 2,9	$< 0,5$ мл \cdot кг ⁻¹ \cdot год ⁻¹ протягом > 12 год
3	Збільшення ≥ 3 рази, або зростання від ≥ 26 мкмоль/л до ≥ 354 ммоль/л, або для дітей менше 18 років ШКФ < 35 мл/(хв \cdot 1,73 м ²), або початок ниркової замісної терапії	$< 0,3$ мл \cdot кг ⁻¹ \cdot год ⁻¹ протягом > 24 год або анурія 12 год

мг/дл (0,044 ммоль/л)) порівняно з попереднім показником [8]. Проте з ініціативи The Renal Association, British Cardiovascular Intervention Society and The Royal College of Radiologists [4], у 2018 р. було запропоновано розрізняти гостре ураження нирок, яке виникає внаслідок саме внутрішньовенного введення контрастної речовини, – КІГУН, та гостре ураження нирок, спричинене іншими факторами, які нерідко самі призводять до госпіталізації.

На сьогодні КІГУН діагностують у разі наявності наведених нижче ознак після введення рентгеноконтрастного засобу [8].

Критерії контраст-індукованого гострого ураження нирок [8]:

1. Сироватковий креатинін підвищується на ≥ 26 мкмоль/л протягом 48 год, (або) Креатинін у сироватці крові збільшується на $\geq 1,5$ разу від базового значення, яке є відомим, чи припускається бути таким протягом останнього тижня, (або) Кількість сечі $< 0,5$ мл \cdot кг⁻¹ \cdot год⁻¹ протягом > 6 год поспіль.

2. Якщо рівень креатиніну в сироватці крові за останній тиждень невідомий, то за основу береться зафіксоване найнижче значення креатиніну в сироватці крові протягом останніх 3 міс після епізоду гострого ураження нирок.

3. Якщо базове значення креатиніну в сироватці крові невідоме за останні 3 міс та існує підозра на гостре ураження нирок:

– повторити визначення рівня креатиніну в сироватці крові протягом 24 год;

– референтне значення креатиніну в сироватці крові може бути використане, якщо пацієнт одужує від гострого ураження нирок.

Визначення КІГУН адаптовано до чинних настанов KDIGO [5] та залишено без змін у новій редакції 2019 р. [8] (табл. 1).

Згідно з цими настановами, підвищений ризик виникнення гострого ураження нирок спостерігається в пацієнтів, які мають:

– хронічну хворобу нирок (ХХН); особливий ризик становлять дорослі із ШКФ менше 60 мл/(хв \cdot 1,73 м²);

– серцеву недостатність;

– захворювання печінки;

– цукровий діабет;

– гостре ураження нирок в анамнезі;

– олігурію (виділення сечі менше 0,5 мл \cdot кг⁻¹ \cdot год⁻¹);

– призначення препаратів з нефротоксичним потенціалом (таких як нестероїдні протизапальні препарати, аміноглікозиди, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II та діуретики) протягом останнього тижня, особливо при гіповолемії;

– використання йодованих контрастних речовин протягом минулого тижня;

– симптоми, анамнез або причини, які можуть призвести до обструкції;

– сепсис;

– вік 65 років і більше.

З огляду на ці ризики в клінічній практиці важливим є оцінювання можливого розвитку КІГУН у пацієнтів, яким планується проведення коронароангіографії. Існують окремі калькулятори розрахунку такого ризику, наприклад <https://bmc2.org/calculators/cin>, та велика кількість даних про можливі підходи до запобігання розвитку КІГУН. Зрозуміло, що найвищий ризик мають пацієнти зі зниженою функцією нирок, насамперед із ХХН, кількість яких у популяції становить 11–13 %, а серед осіб похилого віку та тих, що належать до груп ризику, може досягати 30 % [2].

Згідно з останніми настановами [8], доказову цінність у запобіганні виникненню КІГУН мають лише три положення:

– при ХХН гідратація знижує ризик КІГУН;

– внутрішньовенно фізіологічний розчин або бікарбонат натрію забезпечують однаково ефективну профілактику;

– не знайдено жодних препаратів, які достовірно знижують ризик розвитку КІГУН.

Йдеться насамперед про N-ацетилцистеїн, небіволол, статини та попереджувальний діаліз. Не є остаточно зрозумілим, чи гідратація сама собою, чи її доповнення вказаними препаратами може бути профілактикою розвитку КІГУН [10]. Зрештою добре відомо, що застосування низько- та ізоосмолярних рентгеноконтрастних засобів має більш сприятливий прогноз у таких пацієнтів [3].

Таким чином, доказові дані й сучасні рекомендації стверджують, що не знайдено жодних препаратів, які достовірно знижують ризик розвитку КІГУН, а профілактика полягає в проведенні гідратації перед контрастним дослідженням.

З другого боку, патогенез розвитку пошкодження нирок при введенні рентгеноконтрастного засобу, на нашу думку, схожий з розвитком ішемічного каскаду. Виділяють такі етапи патогенезу:

- 1-й етап – зменшення мозкового кровотоку;
- 2-й – глутаматна ексайтотоксичність;
- 3-й – внутрішньоклітинне накопичення іонів кальцію;
- 4-й – активація внутрішньоклітинних чинників;
- 5-й – підвищення синтезу простагландину E і розвиток оксидантної напруги;
- 6-й – експресія генів;
- 7-й – реакції місцевого запалення, мікроваскулярні порушення, пошкодження гематоенцефалічного бар'єра;
- 8-й – апоптоз.

Розвиток гострого ураження нирок характеризується ішемічним компонентом, який супроводжується такими самими етапами, являючи собою універсальний ішемічний механізм пошкодження клітин [7].

З огляду на це нашу увагу привернув едаравон, єдиний доказовий препарат для гальмування наслідків ішемічного процесу, який блокує розвиток ішемічного каскаду при інсульті [14].

Патогенетичні зміни при інсульті та КІГУН є дуже схожими, що і стало робочою гіпотезою для проведення цього дослідження. Патогенетичною основою КІГУН є розвиток гострої ішемії коркового шару нирок під час проходження болюсу рентгеноконтрастного засобу, що призводить до гіпоксичного ураження та метаболічного розладу енергетичної підтримки процесів реабсорбції переважно в проксимальному звивистому каналці – найбільш активній частині каналцевої системи нирки. Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним препаратом, орієнтованим на пероксидні радикали реактивних видів кисню, який показав клінічну ефективність у пацієнтів з

гострим ішемічним інсультом. З огляду на типовість змін у тканинах при розвитку гіпоксії ми припустили ефективність едаравону в гальмуванні гіпоксичної прогресії та відновленні енергетичного стану клітин.

Мета роботи – оцінити ефективність едаравону в запобіганні розвитку контраст-індукованого гострого ураження нирок.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ініціативне багатоцентрове відкрите проспективне рандомізоване контрольоване дослідження для оцінки ефективності едаравону в профілактиці КІГУН у пацієнтів із ХХН 3b–4 стадії.

Було сформовано дві групи хворих віком 46–68 років (у середньому (55 ± 3) роки) – основну і контрольну. Основну групу становили 16 пацієнтів із ХХН 3b або 4 стадії (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ (32 ± 4) мл/хв), які отримували едаравон у дозі 30 мг шляхом внутрішньовенного інфузійного введення. До контрольної групи увійшло 20 пацієнтів із ХХН 3b або 4 стадії (розрахункова ШКФ (33 ± 3) мл/хв), у яких едаравон при проведенні коронароангіографії не застосовували.

Використовували едаравон у вигляді препарату ксаврон (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна), який вводили внутрішньовенно згідно з інструкцією, а саме: одну ампулу 20 мл (30 мг едаравону) розводили в 100 мл фізіологічного розчину і вводили протягом 30 хв. Цю маніпуляцію проводили двічі на добу в день проведення коронароангіографії і в наступні два дні. Крім цього, пацієнти обох груп перед коронароангіографією отримували внутрішньовенну гідратацію 0,9 % натрію в об'ємі 400 мл протягом 2 год: основна група – 300 мл фізіологічного розчину і далі едаравон, контрольна група – 400 мл фізіологічного розчину.

Первинною кінцевою точкою вважали розвиток КІГУН протягом 48 год після введення рентгеноконтрастного засобу та необхідність ниркової замісної терапії, вторинною кінцевою точкою – рівень калію в сироватці крові понад 5,5 ммоль/л.

Критерії залучення в дослідження: ХХН 3b–4 стадії, необхідність проведення коронароангіографії. Критерії вилучення: серцева недостатність III–IV стадії, декомпенсований цукровий діабет, розрахункова ШКФ менше 15 мл/хв.

Для оцінки значущості результатів між групами використовували критерій Фішера. Також розраховували відносний ризик (RR) та кількість

Таблиця 2

Ефективність введення едаравону у хворих, яким виконували коронароангіографію

Показник	Основна група (n=16)	Контрольна група (n=20)	Критерій Фішера	p
КІГУН	4	12	0,485	≤ 0,05
Необхідність ниркової замісної терапії	2	8	0,132	0,93
Гіперкаліємія	1	6	0,104	НЗ

НЗ – різниця статистично не значуща.

випадків, що треба пролікувати для досягнення результату (NNT).

РЕЗУЛЬТАТИ

Розвиток КІГУН було документовано у 4 пацієнтів основної групи та у 12 пацієнтів контрольної групи ($p \leq 0,05$; RR 0,417; RRR 0,583; RD 0,350; NNT 2,857). Інші результати представлені в *табл. 2*.

У *табл. 3* показано статистично значущу різницю між групами для обох кінцевих точок, що свідчить про перспективні можливості едаравону в профілактиці КІГУН у пацієнтів із ХХН 3b–4 стадії. Індивідуальний аналіз даних показує, що едаравон був ефективнішим при ХХН 3b стадії (три випадки КІГУН із 10) порівняно з ХХН 4 стадії (один із 2).

ОБГОВОРЕННЯ

Ризик виникнення КІГУН залежить від початкової ШКФ. Так, у дослідженні W. Ribitsch та співавторів [9] за участю 706 осіб із розрахунковою ШКФ (52 ± 15) мл/хв було встановлено, що проведення контрастної коронарографії із попередньою гідратацією не призвело до значущого негативного впливу на функцію нирок, не збільшувало частоту серцево-судинних подій та смертність у разі розвитку КІГУН. У метааналізі у 4931 пацієнта не зафіксовано також і високого ризику нефрогенного системного фіброзу при проведенні досліджень із рентгеноконтрастним засобом [9].

Проте є певні обмеження із застосуванням препаратів перед проведенням досліджень із рентгеноконтрастним засобом [8]. Зокрема слід пам'ятати про припинення прийому метформіну з моменту введення контрастного засобу, якщо ШКФ < 30 мл/(хв \cdot $1,73$ м²). Також слід зауважити про недоцільність зміни графіку діалізу при призначенні внутрішньосудинного контрастного засобу [15]. І навпаки, існує певна позитивна кореляція, встановлена метааналізом, між прийомом інгібіторів ренін-ангіотензинової системи і

Таблиця 3

Тактика запобігання виникненню контраст-індукованого гострого ураження нирок

ШКФ, мл/хв	Тактика
≥ 60–90	Проведення дослідження з профілактичними заходами
≥ 45–60	Оцінка необхідності дослідження
≥ 30–45	За життєвими показаннями
Менше 30	Дослідження не проводиться

частотою виникнення гострого ураження нирок [1, 13].

У разі прогресування втрати функції нирок виникає необхідність проведення ниркової замісної терапії, насамперед діалізу, показання для якого визначені згаданими вище настановами.

Показання для ініціації діалізу при гострому ураженні нирок:

- рефрактерна гіперкаліємія ($K > 6,5$ ммоль/л);
- рефрактерний метаболічний ацидоз ($pH < 7,15$);
- рефрактерне перевантаження рідиною;
- ураження кінцевих органів (перикардит, енцефалопатія, нейропатія, міопатія, уремічна кровотеча);
- певні отруєння (наприклад літій, токсичні спирти).

Таким чином, найбільш вагомі чинники ризику КІГУН: наявна знижена розрахункова ШКФ, гіпогідратація та осмолярність рентгеноконтрастного засобу. Але отримані в роботі результати дозволили підійти до проблеми КІГУН з другого боку, а саме провести попередній захист та наступну корекцію вже отриманих негативних метаболічних клітинних змін. Успіху досягнуто за рахунок використання єдиного з доведеною доказовістю засобу, що корегує ішемічні порушення тканин. У нашій клініці ми застосовуємо тактику запобігання КІГУН, яка базується на алгоритмі, наведеному в *табл. 3*.

Отримані дані щодо едаравону дозволяють доповнити *табл. 3* введенням едаравону за добу та на 1-шу–3-тю добу проведення коронарографії. Можливо, едаравон або його деривати [6] займуть певну нішу в профілактиці КІГУН [11].

ВИСНОВКИ

1. Згідно з доказовими даними єдиним методом профілактики запобігання розвитку контраст-індукованого гострого ураження нирок є попередня гідратація пацієнта 0,9 % розчином натрію

хлориду або бікарбонату натрію та застосування мінімальної дози ізоосмотичного рентгеноконтрастного засобу.

2. Застосування наведеного алгоритму потребує урахування розрахункової швидкості клубочкової фільтрації перед проведенням коронароангіографії та дозволяє зменшити ризик розвитку контраст-індукованого гострого ураження нирок.

3. Едаравон може бути перспективним рішенням для профілактики контраст-індукованого гострого ураження нирок у пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3b–4 стадії, які терміново проходять коронароангіографію.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз матеріалу – Д.І.; збір матеріалу, огляд літератури – Д.І., І.Б.; написання статті, редагування тексту – Д.І., М.І.

Попередні результати дослідження представлені авторами в публікації: Ivanov D., Ivanova M., Burlachenko I. Edaravone may decrease the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) // ERA-EDTA Congress May.– 2020 (in print).

Література

- Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Srivali N. et al. Preoperative RAS inhibitors use linked to reduced AKI: a systematic review and meta-analysis // *NDT.*– 2015.– 30.– P. 978–988.
- Ene-lordache B., Perico N., Bikbov B. et al. CKD and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC) // *Lancet Glob Health.*– 2016.– Vol. 4 (5).– P. e307–319.
- Eng J., Wilson R.F., Subramaniam R.M. et al. Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.*– 2016.– Vol. 2. doi: 10.7326/M15-1402.
- Kanagasundaram S., Ashley C., Bhojani S. et al. The Renal Association. Clinical Practice Guideline Acute Kidney Injury (AKI) // *Pocki.*– 2019.– Vol. 8 (4).– P. 217–224. doi: 10.22141/2307-1257.8.4.2019.185121.
- Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P. et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney International Supplements.*– 2012.– Vol. 2 (1).– P. 1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
- Minnelli C., Laudadio E., Galeazzi R. et al. Synthesis, Characterization and Antioxidant Properties of a New Lipophilic Derivative of Edaravone // *Antioxidants (Basel).*– 2019.– Vol. 8 (8).– P. 258. doi: 10.3390/antiox8080258.
- Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI Best Practice & Research // *Clin. Anaesthesiology.*– 2017.– Vol. 31 (Issue 3).– P. 305–314. doi: 10.1016/j.bpa.2017.09.001.
- Prevention of Contrast Induced Acute Kidney Injury (CI-AKI) In Adult Patients on behalf of The Renal Association, British Cardiovascular Intervention Society and The Royal College of Radiologists. URL: https://www.bcis.org.uk/wp-content/uploads/2017/03/PSSB16_Renal_Association_Clinical_Practice_Guideline_on_Prevention_Final_Version.pdf.
- Ribitsch W., Horina J.H., Quehenberger F. et al. Contrast Induced Acute Kidney Injury and its Impact on Mid-Term Kidney Function Cardiovascular Events and Mortality // *Scientific Reports.*– 2019.– Vol. 9.– doi: 10.1038/s41598-019-53040-5.
- Subramaniam R.M., Suarez-Cuervo C., Wilson R.F. et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.*– 2016.– Vol. 2. doi: 10.7326/M15-1456.
- Takase H., Lok J., Arai K. A radical scavenger edaravone and oligodendrocyte protection/regeneration // *Neural Regen. Res.*– 2018.– Vol. 13 (9).– P. 1550–1551. doi: 10.4103/1673-5374.237116.
- Van der Molen A.J., Reimer P., Dekkers I.A. et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors // *Eur. Radiol.*– 2018.– Vol. 28.– P. 2845–2855. doi: 10.1007/s00330-017-5246-5.
- Van der Molen A.J., Reimer P., Dekkers I.A. et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines // *Eur. Radiol.*– 2018.– Vol. 28 (7).– P. 2856–2869. doi: 10.1007/s00330-017-5247-4.
- Watanabe K., Tanaka M., Yuki S. et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? // *J. Clin. Biochem. Nutr.*– 2018.– Vol. 62 (1).– P. 20–38. doi: 10.3164/jcbn.17-62.
- Woolen S.A., Shankar P.R., Gagnier J.J. et al. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Intern. Med.*– 2019.– Vol. 9.– pii: 2757311. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5284.

Эдаравон в профилактике контраст-индуцированного острого повреждения почекД.Д. Іванов¹, М.Д. Іванова², І.І. Бурлаченко³¹ Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев² Миланский университет Бикокка, Италия³ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Цель работы – оценить эффективность эдаравона в предупреждении развития контраст-индуцированного острого повреждения почек.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование для оценки эффективности эдаравона в профилактике контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИОПП) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3b–4 стадии. Было сформировано две группы больных в возрасте 46–68 лет (в среднем (55±3) года) – основную и контрольную. Основную группу составили 16 пациентов с ХБП 3b или 4 стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (32±4) мл/мин), которые получали внутривенно эдаравон. В контрольную группу вошло 20 пациентов с ХБП 3b или 4 стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации (33±3) мл/мин), у которых при проведении коронароангиографии эдаравон не применяли. Пациенты обеих групп получали внутривенную гидратацию с 0,9 % натрия до коронароангиографии. Первичная конечная точка: развитие КИОПП через 48 ч после введения контрастного вещества и потребность в почечной заместительной терапии. Вторичная конечная точка: уровень калия в сыворотке выше 5,5 ммоль/л.

Результаты и обсуждение. Развитие КИОПП документировано у 4 пациентов основной группы и 12 пациентов контрольной группы ($p \leq 0,05$; RR 0,417; RRR 0,583; RD 0,350; NNT 2,857). Выявлено статистически значимые различия между группами для обеих конечных точек, что свидетельствует о перспективных возможностях применения эдаравона для профилактики КИОПП у пациентов с ХБП 3b–4 стадии. Анализ индивидуальных данных показывает, что эдаравон был более эффективен при ХБП 3b стадии (три случая КИОПП из 10) по сравнению с ХБП 4 стадии (один из 2).

Выводы. Эдаравон может быть перспективным решением для профилактики КИОПП у пациентов с ХБП 3b–4 стадии, которые срочно проходят коронароангиографию.

Ключевые слова: контраст-индуцированное острое повреждение почек, хроническая болезнь почек 3b–4 стадии, эдаравон, коронароангиография.

Edaravone in contrast-induced acute kidney injury prophylaxisD.D. Ivanov¹, M.D. Ivanova², I.I. Burlachenko³¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine² University of Milano-Bicocca, Milan, Italy³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the effectiveness of edaravone in preventing the development of contrast-induced acute kidney injury.

Materials and methods. We have conducted a multicenter open prospective randomized controlled study to evaluate the efficacy of edaravone in preventing contrast-induced acute kidney injury in patients with chronic kidney disease (CKD) 3b–4 stages. The study included 2 groups of patients aged 46 to 68 (55±3): group A (n=16) with CKD stage 3b or 4 (estimated glomerular filtration rate (formula CKD-EPI) 32±4 ml/min) that received intravenous edaravone 30 mg bid on 0, 1, 2 day of contrast media infusion and control group B (n=20) with CKD stage 3b or 4 (estimated glomerular filtration rate 33±3 ml/min) with no edaravone intervention during CT coronarography. Patients of both groups received intravenous hydration with 0.9 % sodium before CT. Primary endpoint: contrast-induced acute kidney injury onset in 48 hours after contrast media infusion and need for RRT. Secondary endpoint: serum potassium level above 5.5 mmol/l.

Results. Contrast-induced acute kidney injury onset was obtained in 4 patients of group A and 12 patients of group B ($p \leq 0.05$, RR 0.417, RRR 0.583, RD 0.350, NNT 2.857). The results shows statistical significance both of endpoints which demonstrates the promising possibilities for contrast-induced acute kidney injury prophylaxis with edaravone in CKD 3b–4. Individual data analyses shows that edaravone was more effective in CKD 3b (3 cases of contrast-induced acute kidney injury of 10) instead of CKD 4 (1 of 2).

Conclusions. Edaravone is promising solution for contrast-induced acute kidney injury prevention in patients with CKD 3b–4 who urgently undergo CT coronarography.

Key words: contrast-induced acute kidney injury, chronic kidney disease, edaravone, CT coronarography.

Клінічний випадок легеневої гіпертензії, асоційованої з рідкісною хворобою легень

Г.Д. Радченко, С.М. Кушнір, Ю.М. Сіренко

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

У статті проаналізовано клінічний випадок легеневої гіпертензії (ЛГ), асоційованої з рідкісним захворюванням легень – лімфангіолейоміоматозом. Висвітлюються питання: критерії діагностики цього захворювання, поширеність, основні шляхи патогенезу, зокрема механізми розвитку ЛГ, клінічні вияви, методи лікування. Зроблено висновки щодо особливостей цього випадку, а саме: це рідкісне захворювання легень, яке можливо діагностувати лише за наявності досвіду; захворювання діагностовано у відносно пізньому віці, що є нетиповим (як правило, більшість жінок з таким діагнозом – дітородного віку); за помірних змін функції легень спостерігалася значна ЛГ, яка потребувала додаткового обстеження в спеціалізованому центрі; незважаючи на діагностоване ураження легень та загальні рекомендації не призначати специфічну терапію при цій формі ЛГ, як виняток, простагландини були застосовані, що поліпшувало клінічний стан пацієнтки. Спираючись на останні рекомендації 6-го Всесвітнього симпозиуму із легеневої гіпертензії (Ніцца, 2018), розглядаються особливості діагностики та лікування ЛГ, пов'язані з гіпоксією і хворобами легень (група 3), та їх відмінності від легеневої артеріальної гіпертензії (група 1). Особливий наголос робиться на необхідності індивідуального підходу до призначення специфічної терапії ЛГ пацієнтам із захворюванням легень і підвищенням тиску в легеневій артерії та проведення клінічних досліджень із вивчення її впливу на перебіг захворювання.

Ключові слова: захворювання легень, легенева гіпертензія, діагностика, лікування, специфічна терапія легеневої гіпертензії, лімфангіолейоміоматоз легень.

Серед усіх хворих із легеневою гіпертензією (ЛГ) приблизно 10 % пацієнтів мають причиною ЛГ захворювання легень або інші стани, які характеризуються виникненням гіпоксії (синдром обструктивного нічного апное сну, проживання на високотер'ї, торакодіафрагмальні хвороби) [18, 19]. В основі підвищення тиску в легеневих артеріях лежить альвеолярна гіпоксія, що було доведено в класичних роботах Ейлером і Лільєстрандом (1946) і відоме як рефлекс Ейлера – Лільєстранда. У відповідь на альвеолярну гіпоксію вивільняються так звані медіатори вазоспазму: катехоламіни, гістамін, ангіотензин II, тромбоксан A₂ і деякі інші простагландини, вазопресин, деякі лейкотрієни. При цьому не тільки відбувається регуляція судинного тону, а й змінюється проникність судинної стінки, збільшуються тромбоутворення та про-

ліферація гладеньком'язових клітин судинної стінки, фібробластів. Ці зміни часто мають локальний характер, відповідно до ділянок гіпоventиляції альвеолярної тканини. До патогенетичних механізмів ЛГ при захворюваннях легень належить також порушення функції дихальних м'язів, підвищення внутрішньогрудинного тиску, збільшення хвилинного об'єму крові в результаті гіпоксичного подразнення хеморецепторів аортальної та синокаротидної зони, порушення реології крові з формуванням вторинної поліцитемії.

У статті проаналізовано клінічний випадок ЛГ, асоційованої з рідкісним захворюванням легень. Розглядаються критерії діагностики ЛГ, пов'язані з гіпоксією та хворобами легень, та особливості лікування, які базуються на останніх рекомендаціях [18, 19].

Клінічний випадок

Пацієнтка П., 58 років, госпіталізована в Центр легеневої гіпертензії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України зі скаргами на виражену задишку при незначному фізичному навантаженні, що значно обмежувала повсякденну фізичну активність (відповідає III функціональному класу за ВООЗ), сухий кашель, виражену слабкість і втомлюваність, набряки нижніх кінцівок, серцебиття та перебої в роботі серця при незначному навантаженні, порушення сну через задишку, відчуття «замерзання» фаланг пальців верхніх і нижніх кінцівок, яке турбувало з молодого віку (синдром Рейно). Задишка почала турбувати 10 років тому, коли почалися вікові порушення менструального циклу. Вона поступово прогресувала і більш виразною стала у грудні 2018 р. При обстеженні за місцем проживання у квітні 2019 р. було виставлено діагноз ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби. Але призначене лікування виявилось неефективним, і пацієнтка була скерована в Обласний кардіологічний диспансер, де після проведення ехокардіографії запідозрено ідіопатичну легенево-артеріальну гіпертензію (ЛАГ) і скеровано пацієнтку в Центр легеневої гіпертензії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, куди її госпіталізують у липні 2019 р. Серед супутніх станів: вузловий зоб (за даними ультразвукового обстеження, еутиреоз за даними гормонального обстеження), хірургічне видалення каменів лівої нирки (2016), хірургічне лікування катаракти лівого ока (2017), васкуліт (2014), часті загострення хронічного бронхіту. У квітні 2019 р. консультована пульмонологом за місцем проживання після проведення спіральної комп'ютерної томографії (КТ): неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, дихальна недостатність II стадії. Було призначено метилпреднізолон, після якого відчувалася незначне полегшення стану.

Об'єктивно в пацієнтки: стан середньої тяжкості, ожиріння I ступеня, шкірні покриви ціанотичні (ціаноз збільшувався при фізичному навантаженні), ознаки синдрому Рейно, телеангіоектазії, «м'які» набряки пальців рук, гомілок, стоп, сатурація крові киснем (SpO_2) 85 %, у легенях крепітуючі хрипи з обох боків у нижніх відділах, частота дихальних рухів 20 за 1 хв, частота серцевих скорочень 100 за 1 хв, артеріальний тиск 140/90 мм рт. ст., систолічний шум у т. Боткіна, печінка збільшена (+6 см). Дані загальних лабораторних обстежень представлено в *табл. 1*. У пацієнтки вперше виявлено підвищення рівня глюкози в крові та сечі і, враховуючи підвищений рівень глікованого гемоглобіну (*табл. 2*), вперше виставлено діагноз цукрового діабету.

Пацієнтка була обстежена згідно із затвердженим локальним протоколом, який базується на рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського респіраторного товариства (2015) [18] та уніфікованому протоколі, затвердженому МОЗ України (2016) [2]. Тест із шестихвилинною ходьбою продемонстрував значне зниження толерантності до фізичного навантаження: дистанція 267 м, задишка за Borg 6 балів, зниження SpO_2 до 75 % у кінці тесту. За даними додаткових лабораторних обстежень (*див. табл. 2*) виявлено помірно підвищений рівень NT-proBNP, що свідчить про перевантаження правого передсердя. При спіральній КТ: лімфоаденопатія, розширення легеневого ствола до 53 мм, легеневих артерій до 30 мм, легеневі поля помірно емфізематозні, виражена деформація легенево-бронхіальних структур за рахунок пневмофіброзу і пневмосклерозу, ущільнення за типом матового скла з кістозними змінами і сітчастим малюнком над всіма легеневи-ми полями, множинні фіброзно-бульозні зміни, в S5 зліва щільне вогнище до 0,6 см у діаметрі, справа та зліва нечисленні вогнища інтенсивності до 0,3 см у діаметрі, бронхи прохідні, стінки потовщені, деформовані (*рис. 1*). За даними скринінгової полісомнографії, ознак нічного апное не виявлено. При звичайній спірометрії: FVC 47 %, FEV1 53 %, FEV1/FVC 113 %.

Дані ехокардіографії наведено в *табл. 3*, відзначено збільшення розмірів правих відділів серця, які значно переважають на лівими (індекс ексцентричності 1,6 у діастолу та 2,2 у систолу), збільшення діаметра легеневої артерії, значна швидкість регургітації на тристулковому клапані, що свідчить про високий тиск у легеневій артерії (розрахована величина систолічного артеріального тиску в легеневій артерії 103 мм рт. ст.). Висока ЛГ була підтверджена даними катетеризації правих відділів серця: середній артеріальний тиск у легеневій артерії 77 мм рт. ст., хвилиний об'єм крові (визначено методом термодилуції) 4,3 л/хв, серцевий індекс $2,2 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, тиск у правому передсерді 6 мм рт. ст., тиск заклинювання в легеневій артерії 11 мм рт. ст., легеневий судинний опір $1237 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ (16 одиниць Вуда).

Враховуючи дані анамнезу (синдром Рейно з молодого віку, васкуліт, артралгії), об'єктивного обстеження (ознаки Рейно, телеангіоектазії, крепітуючі хрипи з обох боків) та дані інструментальних методів дослідження (пневмофіброз, наявність прекапілярної ЛГ) у пацієнтки було запідозрено захворювання сполучної тканини, можливо, склеродермія. Пацієнтка консультована ревматологом, було додатково рекомендовано провести аналіз крові на скринінг ревматичних хвороб, капіляроскопію, рентгенологічне дослідження кистей. Окрім того, пацієнтка була скерована до пульмо-

Таблиця 1

Характеристика пацієнтки за загальними лабораторними показниками

Показник	Результати 07.2019	Результати 10.2019
Загальний аналіз крові		
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	10,8	7,04
Еритроцити, · 10 ¹² /л	5,80	6,69
Гемоглобін, г/л	174	192
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	187	224
ШОЕ, мм/год	2	2
Загальний аналіз сечі		
РН	5,0	5,0
Білок	Не виявлено	Не виявлено
Цукор, ммоль/л	8	–
Лейкоцити в п/з	Поодинокі	20–25
Кристали сечової кислоти в п/з	Поодинокі	У невеликій кількості
Кристали оксалатів в п/з	Поодинокі	У невеликій кількості
Аналіз сечі за Нечипоренком		
Лейкоцити, · 10 ⁶ /мл	1,25	6,0
Еритроцити, · 10 ⁶ /мл	–	–
Добова сеча		
Цукор у добовій сечі, ммоль/л	56	Не виявлено
Білок у добовій сечі, г/добу	Не виявлено	Не виявлено
Біохімічний аналіз крові		
Калій, ммоль/л	5,1	4,68
Натрій, ммоль/л	144	139
Білірубін, мкмоль/л	16	16
Креатинін, мкмоль/л	95	70
ШКФ, мл/хв	57	99
Сечова кислота, мкмоль/л	302	542
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	33	22
Аланінамінотрансфераза, Од/л	–	20
Глюкоза, ммоль/л	7,8	5,2
Загальний холестерин, ммоль/л	4,0	4,3
Тригліцериди, ммоль/л	1,59	1,37
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08	1,3
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,19	2,37
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,73	0,63

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Таблиця 2

Показники додаткових лабораторних досліджень

Показник	Результати 07.2019	Результати 10.2019
Тиреотропний гормон, мкОд/мл	3,284	2,020
NT-proBNP, пг/мл	1388	1207
Феритин, нг/мл	435,9	101,7
Глікований гемоглобін, %	8,7	–
Глюкоза, ммоль/л	11,3	–
Anti-ENA скринінг, Anti-U1 RNP, Anti-Sm, Anti-SSA/Ro 52, Anti-SSA/R0 60, Anti-SSB/La, Anti-Scl-70, Anti-Jo-I, Anti-Centromere B	Негативний	–

NT-proBNP – N-термінальний фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

нологів для проведення оцінювання функції зовнішнього дихання методом бодиплетизмографії та дифузійної здатності легень. Паралельно проводилося лікування: оксигенотерапія (не менше 16 год/добу), діуретична терапія, антидіабетична, продовжена терапія глюкокортикостероїдами згідно зі схемою, відкоригованою ревматологом. Враховуючи високий рівень тиску в легеневій артерії та те, що можливою причиною ЛГ було

захворювання сполучної тканини (група 1 – ЛАГ), при якому призначається специфічна терапія, ех juvantibus було призначено інгаляційний ілопрост (40 мкг/добу) та силденафіл (60 мг/добу). На тлі призначеного лікування стан пацієнтки поліпшився. Через певні сімейні обставини пацієнтка була виписана при цій терапії ще до отримання результатів рекомендованих вище додаткових досліджень.

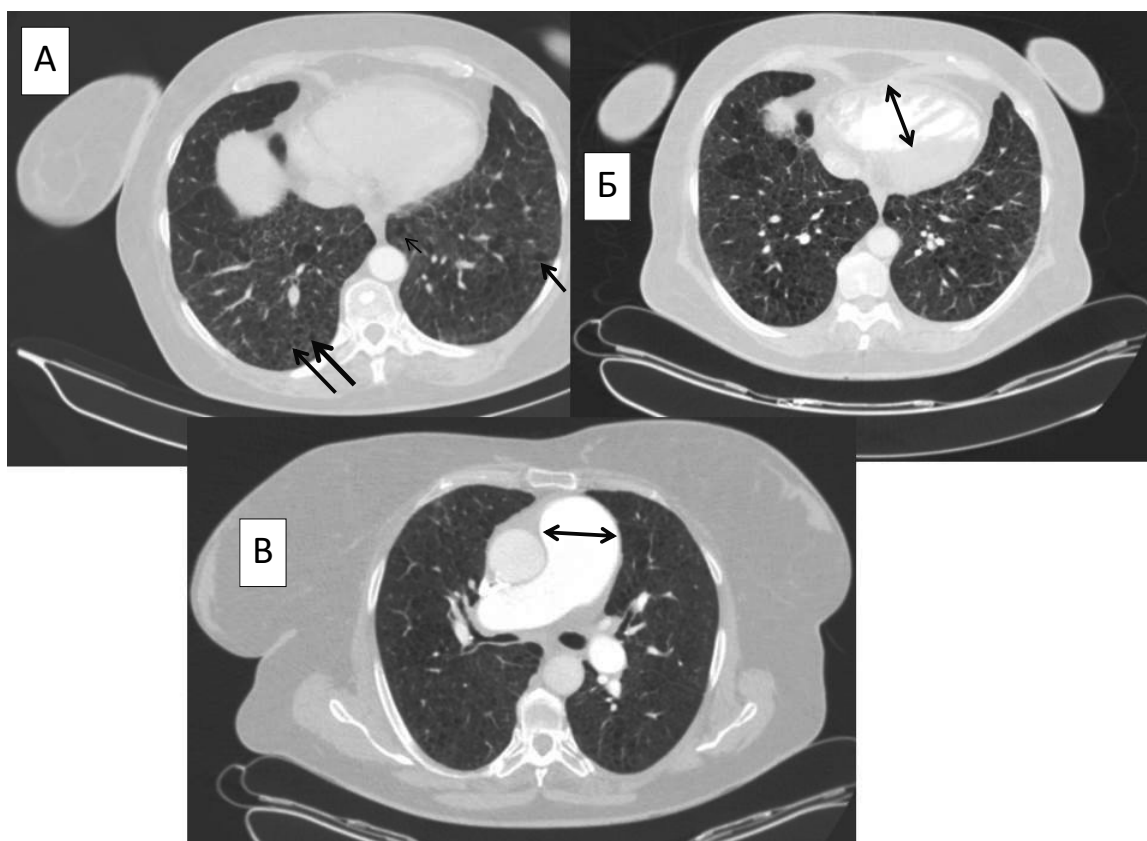


Рис. 1. Дані спіральної комп'ютерної томографії пацієнтки П., 58 років. А – фіброзні зміни в легенях, численні дрібні дифузні кісти (стрілки), характерно для лімфангіолейоміоматозу; Б – праві відділи серця превалюють над лівими; В – розширення стовбура легеневої артерії (стрілки).

Таблиця 3

Показники ехокардіографії

Показник	Результати 07.2019	Результати 10.2019
Аорта, см	3,7	3,4
Ліве передсердя, см	3,2	3,4
Площа лівого передсердя, см ²	13	16,4
Індекс об'єму лівого передсердя, мл/м ²	17	23
Площа правого передсердя, см ²	19	24,2
Індекс об'єму правого передсердя, мл/м ²	33	44
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,1	1,1
Товщина задньої стінки, см	0,9	0,8
Поздовжній розмір ПШ, см	9,5	8,3
Поперечний розмір ПШ, см	4,4	4,8
Товщина стінки ПШ, см	0,7	0,78
TAPSE, мм	17,3	14
Діаметр легеневої артерії, см	4,0	4,3
Розрахований систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	103	115
Швидкість регургітації на тристулковому клапані, м/с	4,9	5
Діаметр нижньої порожнистої вени, см	1,8	2,3
Колабування нижньої порожнистої вени, %	> 50	< 50, але > 25
Індекс ексцентричності в діастолу (ПШ/ЛШ)	1,6	1,8
Індекс ексцентричності в систолу (ПШ/ЛШ)	2,2	2,1

ПШ – правий шлуночок; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; ЛШ – лівий шлуночок.

Через 3 міс пацієнтка повторно обстежилася в центрі. При цьому суб'єктивно вона не відзначала поліпшення стану. Ілопрост не приймала через його значну вартість та відсутність у регіоні проживання за Програмою забезпечення безкоштовними ліками. Дані тесту із шестихвилинною ходьбою (дистанція 246 м, задишка за Borg 10 балів, SpO₂ до 69 % наприкінці тесту), ехокардіографія (див. табл. 3) та рівень NT-proBNP (див. табл. 2) об'єктивно підтверджували відсутність суттєвого позитивного ефекту від призначеної терапії. Результати проведених додаткових досліджень (скринінговий аналіз крові на ревматичні хвороби, капіляроскопія, рентгенографія кистей) свідчили про малоймовірний попередній діагноз склеродермії. Показники функції зовнішнього дихання (TLC 82,1 %, FEV 50,1 %, FVC 57 %) свідчили про наявність дихальної недостатності II стадії за змішаним типом з переважанням рестриктивного типу. Був проведений консиліум із залученням пульмонологів відділення технологій лікування неспецифіч-

них захворювань легень Національного інституту фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, які допомогли встановити діагноз рідкісної хвороби легень – лімфангіолейоміоматоз (ЛАМ). Кінцевий діагноз був таким: легенева гіпертензія, асоційована з багатофакторним механізмом виникнення (група 5), III стадії (за даними катетеризації 2019). Недостатність тристулкового клапана I стадії. Дилатація стовбура легеневої артерії. Синусова тахікардія. III функціональний клас за ВООЗ. Дисліпідемія. Гіперурикемія. Лімфангіолейоміоматоз легень. Легенева недостатність II–III стадії. Хронічне запалення нирок I стадії (швидкість клубочкової фільтрації – 99 мл/хв): сечокам'яна хвороба нирок. Стан після видалення конкременту лівої нирки. Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня тяжкості. Дифузний зоб, еутиреоз. Ожиріння I ступеня.

Лікування передбачало призначення оксипрогестерону капронату 12,5 % 2 мл внутрішньом'язово один раз на тиждень, препаратів кальцію,

оксигенотерапії, підтримувальної дози метилпреднізолону 6 мг на добу, діуретичної терапії. Щодо лікування легеневої гіпертензії, то прийом інгаляційного ілопросту було відновлено, і на цьому тлі пацієнтка почала почувати себе краще.

Обговорення

За даними Європейського респіраторного товариства, ЛАМ – це рідкісне захворювання легень, яке трапляється з частотою 1–5 осіб на 1 млн населення [26, 46]. У США у 2006 р. було зареєстровано 230 випадків цього захворювання згідно з реєстром ЛАМ Національного інституту серця, легень і крові [40]. Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського повідомляв про 22 випадки цього захворювання [1]. Частіше хворіють жінки дітородного віку. Нашій пацієнтці діагноз ЛАМ встановлено у віці 58 років, що не характерно для цього захворювання. Проте клінічна маніфестація хвороби у вигляді задишки була близько 10 років назад, у передменопаузальний період.

Вважається, що ЛАМ у 85 % виникає спорадично, а у 15 % асоціюється із туберозним склерозом (ЛАМ-КТС) [1]. Обидві форми ЛАМ пов'язують з мутаціями генів TSC1 і TSC2, та лише ЛАМ-КТС передається спадково за автосомно-домінантним типом [1]. Етіологія ЛАМ не відома, але важливу роль відіграють естрогенні гормональні порушення. Саме тому хвороба часто загострюється під час вагітності, перед менструаціями, поєднується із лейоміомою матки. Морфологічним субстратом хвороби є проліферація ЛАМ-клітин (атипові гладеньком'язові та епітеліальні клітини) навколо бронхіол, артерій, вен, лімфатичних судин, у міжальвеолярних перегородках та плеврі. У результаті звужується просвіт дрібних бронхіол з формуванням маленьких кист, які можуть розриватися, призводячи до рецидивних пневмотораксів. Розростання ЛАМ-клітин навколо артерій малого кола кровообігу призводить до зменшення їх просвіту, збільшення легеневого опору, розвитку ЛГ та легеневого серця. Ураження вен призводить до збільшення тиску в капілярах та виникнення геморагій, гемосидерозу та клінічно виявляється кровохарканням. Зміни лімфатичних судин призводять до виникнення хілотораксу та розвитку лімфоаденопатії, яка спостерігалася в нашій пацієнтки. Нелегеновими виявами ЛАМ є ангіоліптома нирок, менінгіома.

Клінічними виявами ЛАМ є задишка, що прогресує (87 %), пневмоторакс (65 %), кашель (51 %), біль у грудній клітці (34 %), хілоторакс (28 %), кровохаркання (22 %) [23]. За критеріями Європейського респіраторного товариства [26], діагноз ЛАМ може бути визначений, вірогідний та можли-

вий. Визначеним ЛАМ вважається в разі 1) наявності характерних ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності та при біопсії легень; 2) наявності характерних ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності та будь-яких виявів із таких: ангіоміоліптома (нирки), торакальна або перитонеальна хільозна ефузія, лімфангіолейоміома або ураження лімфатичних вузлів ЛАМ-клітинами, наявність туберозного комплексу. Вірогідним діагноз вважається в разі: 1) наявності характерних ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності та відповідної клінічної історії; 2) наявності сумісних (таких, що не суперечать) ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності та будь-чого з такого: ангіоміоліптома (нирки), торакальна або перитонеальна хільозна ефузія. Можливим є діагноз за наявності лише характерних ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності. Найбільш характерними для ЛАМ КТ-ознаками є наявність тонкостінних кист різних розмірів (від кількох міліметрів до кількох сантиметрів) у кількості більше 10. Якщо їх кількість становить 2–10, то ознаки вважаються сумісними. У нашій пацієнтки діагноз був, скоріше за все, вірогідним.

Хоча критерії ЛАМ легень розроблені і є специфічними, рідкісність цієї хвороби обумовлює необхідність певного досвіду у встановленні такого діагнозу. У нашій пацієнтки ні пульмонологи за місцем проживання, ні спеціалісти з візуалізації не змогли правильно встановити діагноз. Встановлення діагнозу в нашому центрі стало можливим лише через співпрацю з Інститутом фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського в рамках єдиного медичного простору Національної академії медичних наук України.

Прогноз при цьому захворюванні є не дуже сприятливим. Летальний результат можна очікувати в строки від 3–5 до 15 років. В основному він визначається станом пацієнта: ступенем порушення функції дихання та дифузійної здатності, гіпоксемії. Вважається, що емпіричне застосування препаратів прогестерону може сповільнити прогресування хвороби. Окрім того, призначають препарати кальцію через часті вияви остеопорозу. Ефективність глюкокортикостероїдів не доведена. Оксигенотерапія є обов'язковою при сатурації < 90 %. При виражених порушеннях функції легень рекомендована двостороння трансплантація легень.

Поширеність ЛГ при захворюваннях легень достатньо висока. Так, при хронічних обструктивних хворобах ІV стадії середній тиск у легеневій артерії > 20 мм рт. ст. реєструється у 90 % пацієнтів та приблизно 1–5 % хворих мають значну ЛГ (≥ 35 мм рт. ст.) [11]. Поширеність ЛГ за даними ехокардіографії при інтерстиціальних захворюван-

нях легень (ідіопатичний легеневий фіброз або ідіопатична інтерстиціальна пневмонія) становить 8–15 % на ранній стадії захворювання та > 60 % на пізніх стадіях [31, 39, 42]. При цьому майже не існує кореляції між ступенем порушення функції легень та ступенем підвищення тиску в легеневій артерії. При саркоїдозі ЛГ трапляється у 5,4–74 % пацієнтів, та вона має дуже складний механізм виникнення: фіброзне ремоделювання та облітерація легеневих артерій (як при ідіопатичній ЛАГ), компресія центральних легеневих артерій збільшеними лімфатичними судинами та медіастинальною фіброзною тканиною, венооклюзійне ураження, ураження серця з розвитком дисфункції лівих відділів серця, портальна гіпертензія з розвитком портопультмональної ЛГ [35]. Гемодинамічно при саркоїдозі ЛГ може бути прекапілярною та посткапілярною (при переважанні ураження серця). Саме тому цю ЛГ спеціалісти відносять до групи 5 (з неясним або багатофакторним механізмом розвитку). До цієї ж групи належить ЛГ при ЛАМ легень та легеневого гістіоцитозі. При гістіоцитозі ЛГ частіше є високою, при ЛАМ – м'якою або помірною, і ступінь залежить від ступеня ураження паренхіми легень [16, 28].

Діагностика ЛГ передбачає загальноприйняті обстеження: циркулюючі біомаркери, оцінку функції дихання, ехокардіографію та спіральну КТ високої роздільної здатності. Згідно з даними певних досліджень та положенням, затвердженим на 6-му Всесвітньому конгресі з ЛГ 2018 р., рівень мозкового натрійуретичного пептиду має меншу чутливість і специфічність при помірній ЛГ та значною мірою може залежати від стану лівих відділів серця [4, 30, 32]. При ідіопатичному легеневому фіброзі й обструктивних захворюваннях легень ЛГ асоціюється з низькою дифузійною здатністю легень, зменшенням толерантності до фізичного навантаження, порушенням газообміну [17, 21]. Ехокардіографія є кращим методом скринінгу на виявлення ЛГ. Розрахований за величиною трикуспідальної регургітації систолічний тиск у легеневій артерії добре корелює з тиском, визначеним при катетеризації правих відділів серця в загальній групі пацієнтів, але індивідуальні коливання можуть бути значними [22]. Тому дуже важливо враховувати й інші показники, що характеризують наявність ЛГ (розміри правих відділів серця, легеневої артерії, співвідношення правих і лівих відділів серця), в тому числі й ті, що визначаються за даними КТ (відношення діаметра легеневої артерії до діаметра висхідної аорти (> 1,1)) [3, 15, 34].

Катетеризацію правих відділів серця вважають золотим стандартом для діагностики ЛГ, але вона не є рекомендованою для проведення всім пацієнтам із захворюванням легень, а лише тим

хворим, які мають значне підвищення рівня артеріального тиску в легеневій артерії (як це було в нашої пацієнтки), або яким буде проводитися трансплантація легень, або які будуть входити у спеціальні реєстри/клінічні дослідження, для заперечення дисфункції лівих відділів серця та для вирішення питання щодо призначення специфічної терапії. Окрім того, катетеризація правих відділів серця може обговорюватися: 1) коли клінічне погіршення стану, прогресування обмежень фізичної активності та/або порушення газообміну не відповідають ступеню порушення функції легень; 2) для визначення прогнозу у випадках коли це є дуже важливим. При захворюваннях легень ЛГ вважається значною, якщо підвищення рівня середнього тиску в легеневій артерії становить > 35 мм рт. ст. або > 25 мм рт. ст. при низькому серцевому індексі (< 2,0 л · хв · м⁻²) [32].

У більшості клінічних досліджень за участю пацієнтів з ЛАГ (група 1) критеріями вилучення були значні порушення функції легень: TLC < 60–70 %, FEV1 < 55–80 % або FEV1/FVC < 50–70 % [32]. Для цих досліджень рутинно не застосовували методи візуалізації для заперечення наявності захворювання легень, хоча при паренхіматозних ураженнях показники функції легень часто можуть бути вищими за вказані критерії вилучення, і, можливо, частина пацієнтів із легеневиими захворюваннями також потрапила в ці клінічні дослідження. Окрім того, відомо, що пацієнти з ЛАГ (група 1) часто страждають на хронічні легеневі захворювання (наприклад, при вроджених вадах серця є частими хронічні бронхіти, зокрема й обструктивні), і в цьому випадку дві хвороби можуть існувати паралельно. Критерії для диференціації між групами 1 та 3 представлено в *табл. 4*. У випадках, коли не вдається чітко визначитися з групою ЛГ, рекомендовано скеровувати пацієнта в референтний центр, де є можливість залучити до обстеження кваліфікованих пульмонологів.

Специфічна терапія ЛГ. Дані щодо застосування специфічних препаратів при захворюваннях легень обмежуються результатами нерандомізованих та кількох нечисленних рандомізованих клінічних досліджень, які проводилися із залученням пацієнтів, хворих на інтерстиціальні легеневі хвороби, ХОЗЛ та саркоїдоз. У пацієнтів з ХОЗЛ, попри позитивні зміни гемодинамічних показників при тривалому застосуванні силденафілу і бозентану [12, 37, 44, 45], не спостерігалось значного поліпшення толерантності до фізичного навантаження, клінічної симптоматики та якості життя [12, 37]. Виняток становило дослідження Р. Vitulo та співавторів, в якому відзначено поліпшення якості життя у хворих, які застосовували

Таблиця 4

Критерії диференціації груп легеневої гіпертензії 1 та 3 [32]

Критерії на користь групи 1 (ЛАГ; домінує гемодинамічний профіль)	Тест	Критерії на користь групи 3 (ЛГ, асоційована із захворюванням легень; домінує профіль обструктивного/ рестриктивного захворювання)
Ступінь ураження легень		
Нормальна/незначно знижена: FEV1 > 60 % (ХОЗЛ) FVC > 70 % (ІЛФ) Знижена дифузійна здатність щодо обструктивно-рестриктивних змін	Оцінка функції легень	Помірна/дуже порушена: FEV1 < 60 % (ХОЗЛ) FVC < 70 % (ІЛФ) Дифузійна здатність відповідає обструктивно-рестриктивним змінам
Відсутність або тільки незначні зміни дихальних шляхів або аномалії паренхіми	КТ високої роздільної здатності	Характерні зміни дихальних шляхів та/або аномалії паренхіми
Гемодинамічний профіль		
Помірно-значна ЛГ	Катетеризація правих відділів серця, ехокардіографія	М'яка-помірна ЛГ
Додаткові тести		
Наявні	Інші фактори ризику (ВІЛ, ЗСТ, BMPR2 мутація)	Відсутні
Виснаження циркуляторного резерву: Збережений резерв дихання Знижений кисневий пульс Низький CO/VO ₂ крок Змішана венозна сатурація нижче від норми Немає змін або знижена PaCO ₂ під час навантаження	Кардіопульмональний тест з навантаженням	Виснаження циркуляторного резерву: Знижений резерв дихання Нормальний кисневий пульс Нормальний CO/VO ₂ крок Змішана венозна сатурація вище від нижньої межі норми Підвищений PaCO ₂ під час навантаження

FVC – форсована життєва ємність легенів; FEV1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ІЛФ – ідіопатичний легеневий фіброз; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ЗСТ – захворювання сполучної тканини; BMPR2 – рецептор кісткового морфогенетичного протеїну типу II (bone morphogenetic protein receptor type II); VO₂ – споживання кисню тканинами; PaCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу.

силденафіл [45]. За даними метааналізу K. Prins та співавторів (*рис. 2*), специфічна терапія статистично значуще не збільшувала дистанцію у тесті з шестихвилинною ходьбою [37].

Деякі автори вважають, що вазодилатаційна терапія може погіршувати газообмін через розширення тих судин, які доставляють кров в альвеоли, що не вентилюються, та виникнення «обкрадання» альвеол, що вентилюються [5]. Але це погіршення може бути компенсоване підвищенням серцевого викиду та поліпшенням доставки кисню в тканини. Окрім того, не в усіх дослідженнях спостерігалося порушення газообміну. Так, у спостереженнях D.J. Lederer та співавторів і G. Calcaianu та співавторів призначення силденафілу й тадалафілу не погіршувало газообміну [10, 29].

Таким чином, хоча в цілому, специфічна терапія при ХОЗЛ поки що розчаровує (позитивні гемодинамічні зміни не асоціюються із поліпшен-

ням симптомів та толерантності до фізичного навантаження), певні успішні спостереження свідчать про вірогідну користь специфічної терапії при ХОЗЛ та значній ЛГ. При цьому в настановах зазначається, що перед тим, як рекомендувати специфічне лікування для пацієнтів з ХОЗЛ, необхідно отримати переконливі докази його ефективності в рандомізованих клінічних дослідженнях [32]. У ці дослідження слід залучати також пацієнтів із меншою ЛГ (< 35 мм рт. ст.) та низьким серцевим викидом або високим легеневим опором.

Застосування специфічної терапії при ідіопатичній інтерстиціальній пневмонії, а саме амбризентану в дослідженні ARTEMIS та ріоцигату в дослідженні RISE-IP, продемонструвало небезпечність зазначених препаратів для цієї категорії хворих. Так, під впливом амбризентану спостерігалося збільшення прогресування захворювання та частоти госпіталізацій з приводу респіраторних

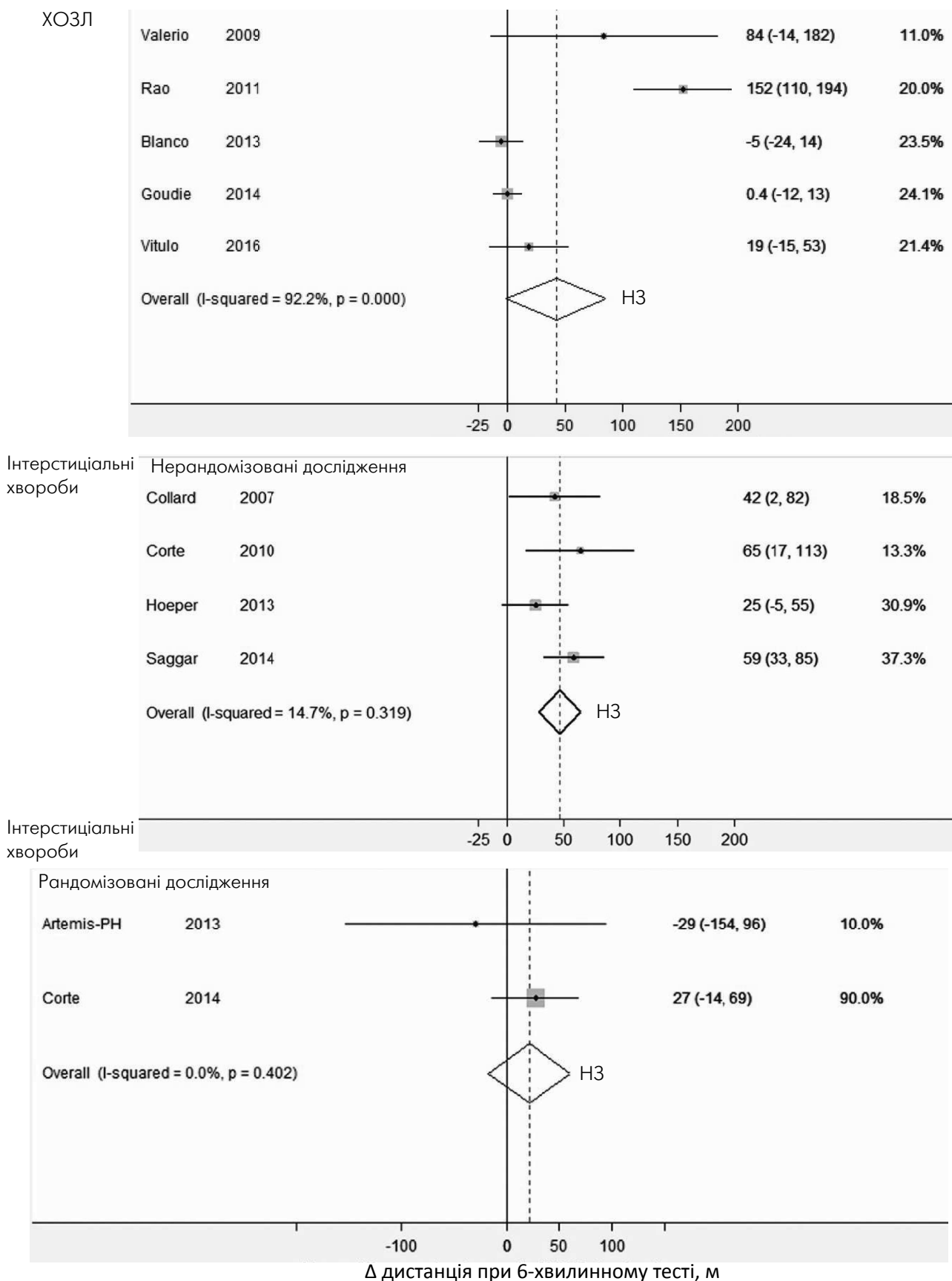


Рис. 2. Дані метааналізу щодо впливу специфічної терапії на дистанцію 6-хвилинного тесту в пацієнтів із легеневою гіпертензією, асоційованою із захворюваннями легень [37]. H3 – статистично не значуще.

порушень [38]. Ріоцигуат показав збільшення смертності та ризику серйозних побічних ефектів [33]. Саме тому амбризентан та ріоцигуат протипоказані в пацієнтів з ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією. Гемодинамічні поліпшення спостерігали при застосуванні ріоцигуату та трепростинілу [25, 41], але не на тлі амбризентану та бозентану [13, 39]. У дослідженні STEP-IPF не відзначено статистично значущого збільшення дистанції у тесті з шестихвилинною ходьбою на тлі специфічної терапії у хворих з ідіопатичним фіброзом легень [43], на відміну від спостережень (рис. 2) із застосуванням силденафілу, ріоцигуату та трепростинілу [37]. За даними метааналізу, статистично значуще збільшення дистанції у тесті з шестихвилинною ходьбою спостерігалось лише в нерандомізованих дослідженнях (див. рис. 2). У рандомізованих дослідженнях зміни були статистично незначущими [37]. У найбільшому спостереженні за участю 151 пацієнта з ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією відповідь на застосування специфічної терапії була такою ж, як і у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ [24]. Якість життя поліпшувалася на тлі прийому силденафілу та трепростинілу, але не інших препаратів [41, 43]. Призначення інгаляційного ілопросту, оксиду азоту та силденафілу не погіршувало газообмін [9,

20, 36], тоді як на тлі епопростинілу через «обкрадання» спостерігалось погіршення.

Таким чином, застосування специфічної терапії при інтерстиціальних хворобах легень має суперечливі результати. Наразі ріоцигуат та амбризентан протипоказані. Немає даних щодо позитивного впливу інших антагоністів ендотелінових рецепторів. Свідчення щодо силденафілу є конфліктними, щодо терапії простаноїдами – частіше позитивними, але обмеженими.

При саркоїдозі [6, 8], гістоцитозі та ЛАМ легень [14] існує мала кількість даних щодо застосування специфічної терапії (в основному із нерандомізованих досліджень). Єдине рандомізоване дослідження з бозентаном у пацієнтів із саркоїдозом показало поліпшення гемодинамічних показників, але не толерантності до фізичного навантаження [7]. Наразі рутинне застосування специфічної терапії при цих хворобах не рекомендоване.

Таким чином, специфічна терапія при захворюваннях легень якщо і давала позитивний результат, то він обмежувався лише гемодинамічними показниками або клінічною симптоматикою. Не існує добре спланованих досліджень впливу терапії на виживання. В одному дослідженні поліпшення виживання відзначалося в пацієнтів зі значною ЛГ, але не із м'якою-помірною [27]. На теперішній

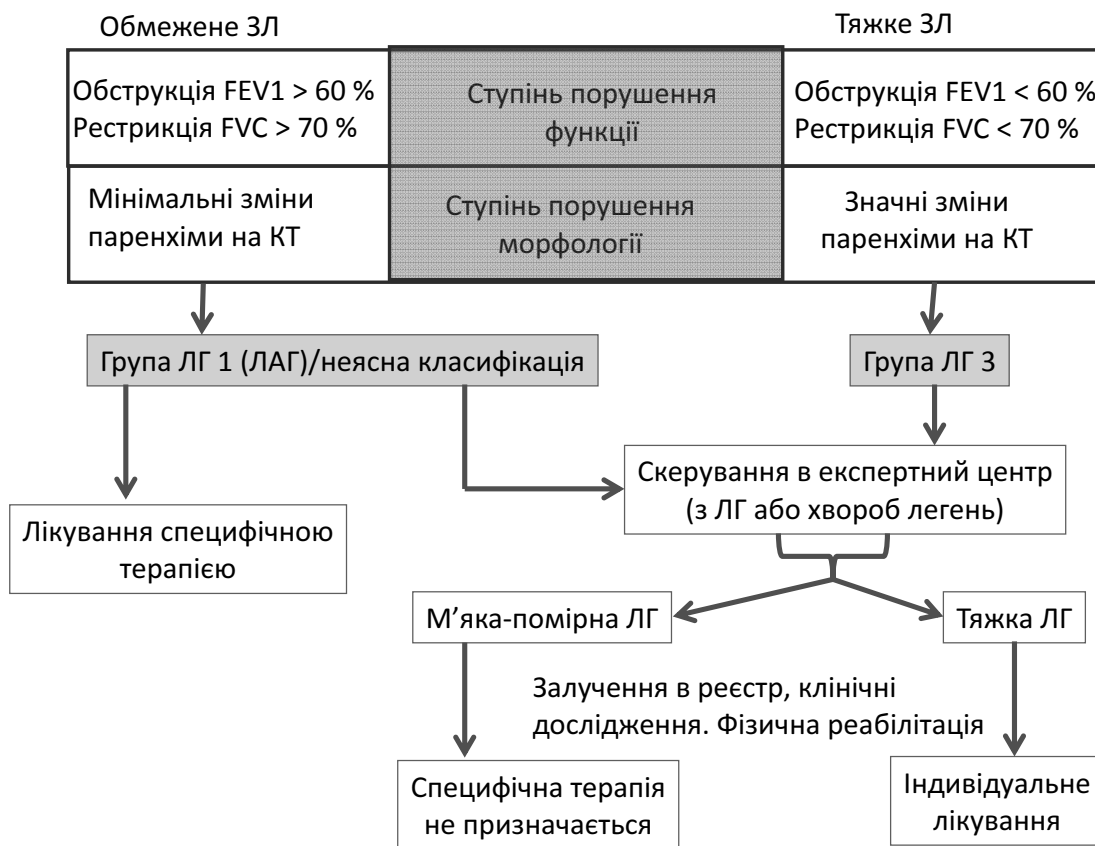


Рис. 3. Алгоритм призначення специфічного лікування пацієнтам з легеневою гіпертензією та захворюваннями легень (ЗЛ) [32].

момент існують такі рекомендації щодо застосування специфічної терапії (рис. 3). Якщо в пацієнта мінімальні зміни паренхіми та незначні порушення функції легень, то такий пацієнт може розглядатися як такий, що належить до групи 1 або 5 (багатофакторний або неясний механізм). У першому варіанті специфічна терапія призначається, в другому – пацієнт має бути скерований в експертний центр з ЛГ або пульмонологічний для встановлення діагнозу і ЛГ, і самої хвороби легень. Якщо пацієнт має виражені порушення функції легень та/або виражені зміни паренхіми легень, то він має бути скерований в експертний центр. За наявності м'якої-помірної ЛГ (середній тиск у легеневій артерії < 35 мм рт. ст.) специфічна терапія не призначається. При тяжкій ЛГ вона може розглядатися в індивідуальному порядку, враховуючи дані клінічних досліджень та етіологію захворювання. Так, у нашій пацієнтки відзначалися виражені зміни паренхіми та функції легень і виражена ЛГ.

Діагноз ЛАМ легень дозволяє віднести цю ЛГ до 5-ї групи. Одним із патогенетичних механізмів виникнення ЛГ при ЛАМ є проліферація ЛАМ-клітин навколо артерій малого кола кровообігу, що призводить до зменшення їх просвіту, збільшення легеневого опору. Це дуже схоже на зміни, які відбуваються в пацієнтів із ЛАГ. Тому теоретично призначення специфічної терапії, яка має антипроліферативні властивості, могло б поліпшити стан пацієнтів. Найбільше позитивних ефектів описано

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея та концепція – Г.Р.; збір матеріалу – С.К.; написання тексту – Г.Р., С.К.; формулювання висновків, обговорення – Г.Р., Ю.С.; редагування тексту – Ю.С.

Література

1. Редкие интерстициальные заболевания легких / Под ред. В. К. Гаврисюка. – К.: ООО Велес, 2012. – 148 с.
2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Легенева гіпертензія у дорослих. 2016 // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 3. – С. 51–83.
3. Alkukhun L., Wang X.F., Ahmed M.K. et al. Non-invasive screening for pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis // *Respir. Med.* – 2016. – Vol. 117. – P. 65–72. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.001.
4. Andersen K.H., Iversen M., Kjaergaard J. et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease // *J. Heart Lung Transplant.* – 2012. – Vol. 31. – P. 373–380. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.020.
5. Barbera J.A., Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management // *Drugs.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1153–1171 doi: 10.2165/00003495-200969090-00002.
6. Barnett C.F., Bonura E.J., Nathan S.D. et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience // *Chest.* – 2009. – Vol. 135. – P. 1455–1461. doi: 10.1378/chest.08-1881.
7. Baughman R.P., Culver D.A., Cordova F.C. et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial // *Chest.* – 2014. – Vol. 145. – P. 810–817. doi: 10.1378/chest.13-1766.
8. Baughman R.P., Judson M.A., Lower E.E. et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis* // *Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2009. – Vol. 26. – P. 110–120. PMID:20560291.
9. Blanco I., Ribas J., Xaubet A. et al. Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis // *J. Appl. Physiol.* – 2011. – Vol. 110. – P. 638–645. doi: 10.1152/jappphysiol.01104.2010.
10. Calcaianu G., Canuet M., Schuller A. et al. Pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in COPD patients with severe pulmonary hypertension and mild-to-moderate airflow limitation // *Respiration.* – 2016. – Vol. 91. – P. 9–17. doi: 10.1159/000441304.
11. Chaouat A., Bugnet A.-S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – 172. – P. 189–194. doi: 10.1164/rccm.200401-006OC.
12. Chen X., Tang S., Liu K. et al. Therapy in stable chronic

- obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis // *J. Thorac. Dis.*– 2015.– Vol. 7.– P. 309–319. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.08.
13. Corte T.J., Keir G.J., Dimopoulos K. et al.; BPHIT Study Group. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*– 2014.– Vol. 190.– P. 208–217. doi: 10.1164/rccm.201403-0446OC.
 14. Cottin V., Harari S., Humbert M. et al.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM^{OP}). Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients // *Eur. Respir. J.*– 2012.– Vol. 40.– P. 630–640. doi: 10.1183/09031936.00093111.
 15. D'Andrea A., Stanziola A., Di Palma E. et al. Right ventricular structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis with or without pulmonary hypertension // *Echocardiography.*– 2016.– Vol. 33.– P. 57–65. doi: 10.1111/echo.12992.
 16. Fartoukh M., Humbert M., Capron F. et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2000.– Vol. 161.– P. 216–223. doi: 10.1164/ajrcm.161.1.9807024.
 17. Furukawa T., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. A scoring system to predict the elevation of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.*– 2018.– Vol. 51.– P. 1701311. doi: 10.1183/13993003.01311-2017.
 18. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (1).– P. 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
 19. Galiè N., McLaughlin V.V., Rubin L.J., Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2019.– Vol. 53 (1).– P. 1802148. Published 2019 Jan 24. doi:10.1183/13993003.02148-2018.
 20. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial // *Lancet.*– 2002.– Vol. 360.– P. 895–900. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11024-5.
 21. Glaser S., Obst A., Koch B. et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis – the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency // *PLoS One.*– 2013.– Vol. 8.– P. e65643. doi: 10.1371/journal.pone.0065643.
 22. Greiner S., Jud A., Aurich M. et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population // *J. Am. Heart Assoc.*– 2014.– Vol. 3.– P. e001103. doi: 10.1161/JAHA.114.001103.
 23. Hoeper M.M., Behr J., Held M. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias // *PLoS One.*– 2015.– Vol. 10.– P. e0141911. doi: 10.1371/journal.pone.0141911.
 24. Hoeper M.M., Halank M., Wilkens H. et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial // *Eur. Respir. J.*– 2013.– Vol. 41.– P. 853–860. doi: 10.1183/09031936.00213911.
 25. Harari S., Torre O., Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: What do we know and what we looking for? // *Eur. Respir. Rev.*– 2011.– Vol. 20 (119).– P. 34–44. doi: 10.1183/09059180.00011010.
 26. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis // *Eur. Respir. J.*– 2010.– Vol. 35.– P. 14–26. doi: 10.1183/09031936.00076209.
 27. Lange T.J., Baron M., Seiler I. et al. Outcome of patients with severe PH due to lung disease with and without targeted therapy // *Cardiovasc. Ther.*– 2014.– Vol. 32.– P. 202–208. doi: 10.1111/1755-5922.12084.
 28. Le Pavec J., Lorillon G., Jais X. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies // *Chest.*– 2012.– Vol. 142.– P. 1150–1157. doi: 10.1378/chest.11-2490.
 29. Lederer D.J., Bartels M.N., Schluger N.W. et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial // *COPD.*– 2012.– Vol. 9.– P. 268–275. doi: 10.3109/15412555.2011.651180.
 30. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2006.– Vol. 173.– P. 744–750. doi: 10.1164/rccm.200510-1545OC.
 31. Nadrous H.F., Pellikka P.A., Krowka M.J. et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Chest.*– 2005.– Vol. 128.– P. 2393–2399. doi: 10.1378/chest.128.4.2393.
 32. Nathan S., Barbera J., Gaine S. et al. Number 10 in the series «Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension» / Ed. N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin, G. Simonneau. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia // *Eur. Respir. J.*– 2019.– Vol. 53.– P. 1801–1914. doi: 10.1183/13993003.01914-2018.
 33. Nathan S.D., Behr J., Collard H.R. et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study // *Lancet Respir. Med.*– 2019.– Vol. 7 (9).– P. 780–790. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30250-4.
 34. Nowak J., Hudzik B., Jastrze Bski D. et al. Pulmonary hypertension in advanced lung diseases: echocardiography as an important part of patient evaluation for lung transplantation // *Clin. Respir. J.*– 2018.– Vol. 12.– P. 930–938. doi: 10.1111/crj.12608.
 35. Nunes H., Humbert M., Capron F. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis // *Thorax.*– 2006.– Vol. 61.– P. 68–74. doi: 10.1136/thx.2005.042838.
 36. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 1999.– Vol. 160.– P. 600–607. doi: 10.1164/ajrcm.160.2.9810008.
 37. Prins K.W., Duval S., Markowitz J. et al. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Pulm. Circ.*– 2017.– Vol. 7.– P. 145–155. doi: 10.1086/690017.
 38. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial // *Ann. Intern. Med.*– 2013.– Vol. 158.– P. 641–649. doi: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.

39. Raghu G., Nathan S.D., Behr J. et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction // *Eur. Respir. J.*– 2015.– Vol. 46.– P. 1370–1377. doi: 10.1183/13993003.01537-2014.
40. Ryu J.H., Moss J., Beck G. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: Characteristics of 230 patients at enrollment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2006.– Vol. 173 (1).– P. 105–111. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
41. Saggiar R., Khanna D., Vaidya A. et al. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis // *Thorax.*– 2014.– Vol. 69.– P. 123–129. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204150.
42. Shorr A.F., Wainright J.L., Cors C.S. et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant // *Eur. Respir. J.*– 2007.– Vol. 30.– P. 715–721. doi: 10.1183/09031936.00107206.
43. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman D.A., Schwarz M., Anstrom K.J., Collard H.R., Flaherty K.R., Hunninghake G.W. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis // *New Engl. J. Med.*– 2010.– Vol. 363.– P. 620–628. doi: 10.1056/NEJMoa1002110.
44. Valerio G., Bracciale P., Grazia D.A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Ther. Adv. Respir. Dis.*– 2009.– Vol. 3.– P. 15–21. doi: 10.1177/1753465808103499.
45. Vitulo P., Stanzola A., Confalonieri M. et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled multicenter clinical trial // *J. Heart Lung. Transplant.*– 2017.– Vol. 36.– P. 166–174. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.010
46. Zhang X., Travis W. Pulmonary Lymphangiomyomatosis // *Arch. Pathol. Lab. Med.*– 2010.– Vol. 134.– P. 1823–1828. doi: 10.1043/2009-0576-RS.1.

Клинический случай легочной гипертензии, ассоциированной с редкой болезнью легких

А.Д. Радченко, С.Н. Кушнир, Ю.Н. Сиренко

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

В статье проанализирован клинический случай легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с редким заболеванием легких – лимфангиолейомиоматозом. Освещаются вопросы: критерии диагностики этого заболевания, распространенность, основные пути патогенеза, в частности механизмы развития ЛГ, клинические проявления, методы лечения. Сделаны выводы об особенностях этого случая, а именно: это редкое заболевание легких, которое можно диагностировать только при наличии опыта; заболевание диагностировано в относительно позднем возрасте, что является нетипичным (как правило, большинство женщин с таким диагнозом – детородного возраста), при умеренном изменении функции легких наблюдалась значительная ЛГ, которая требовала дополнительного обследования в специализированном центре; несмотря на диагностированное поражение легких и общие рекомендации не назначать специфическую терапию при этой форме ЛГ, как исключение, простагландины были применены, что улучшало клиническое состояние пациентки. Опираясь на последние рекомендации 6-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии (Ницца, 2018), рассматриваются особенности диагностики и лечения ЛГ, связанные с гипоксией и болезнями легких (группа 3), и их отличия от легочной артериальной гипертензии (группа 1). Особый акцент делается на необходимости индивидуального подхода к назначению специфической терапии ЛГ пациентам с заболеванием легких и повышением давления в легочной артерии и проведению клинических исследований по изучению ее влияния на течение заболевания.

Ключевые слова: заболевания легких, легочная гипертензия, диагностика, лечение, специфическая терапия легочной гипертензии, лимфангиолейомиоматоз легких.

Clinical case of pulmonary hypertension, associated with rare lung disease

G.D. Radchenko, S.M. Kushnir, Yu.M. Sirenko

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

This article is clinical presentation of pulmonary hypertension case, associated with rare lung disease – lymphangiomyomatosis. There are elucidated: diagnostic criteria of this disease, its prevalence, pathogenesis, including mechanisms of pulmonary hypertension development, clinical presentations and methods of treatment. Authors concluded some special features of this case: rare disease that could be diagnosed by only experienced staff; late patient's age is atypical for this disease (usual this disease is diagnosed in younger women (childbirth potential age); moderate lung function disorders were accompanied by severe pulmonary hypertension, that needed additional examination in expert center; in spite of general recommendations not to use specific therapy in patients with lung disease the prostaglandins were used in this patient with improving of clinical symptoms. Based on summary of 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (Nice, 2018) there were discussed the particularities of pulmonary hypertension diagnosis and treatment in patients with lung disease or chronic hypoxia (group 3) and their differences with pulmonary arterial hypertension (group 1). It was stressed the necessity of individual approaches in specific therapy using in patients with lung diseases and high pulmonary artery pressure and providing the clinical trials for evaluation of this therapy influence on prognosis.

Key words: lung diseases, pulmonary hypertension, diagnosis, treatment, specific therapy of pulmonary hypertension, lymphangiomyomatosis.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та ведення пацієнтів з хронічними коронарними синдромами 2019 року: Робоча група Європейського товариства кардіологів з питань діагностики та ведення пацієнтів з хронічними коронарними синдромами¹

J. Knuuti (Фінляндія), W. Wijns (Ірландія), A. Saraste (Фінляндія), D. Capodanno (Італія), E. Barbato (Італія), C. Funck-Brentano (Франція), E. Prescott (Данія), R.F. Storey (Велика Британія), C. Deaton (Велика Британія), T. Cuisset (Франція), S. Agewall (Норвегія), K. Dickstein (Норвегія), T. Edvardsen (Норвегія), J. Escaned (Іспанія), B.J. Gersh (США), P. Svitil (Чеська Республіка), M. Gilard (Франція), D. Hasdai (Ізраїль), R. Natała (Словацька Республіка), F. Mahfoud (Німеччина), J. Masip (Іспанія), C. Muneretto (Італія), M. Valgimigli (Швейцарія), S. Achenbach (Німеччина), J.J. Van der Meer (Нідерланди)

У рекомендаціях підсумовуються та оцінюються наявні докази, щоб допомогти медичним працівникам застосовувати найкращі стратегії ведення для кожного окремого пацієнта із хронічними коронарними синдромами. Рекомендації та інструкції в них мають сприяти прийняттю рішень медичних працівників у їхній повсякденній практиці. Проте остаточне рішення щодо кожного пацієнта має прийматися відповідальним медичним працівником (-ами), з огляду на побажання пацієнта та доглядальника.

Ключові слова: рекомендації, хронічні коронарні синдроми, стенокардія, ішемія міокарда, ішемічна хвороба серця, діагностика, візуалізація, оцінка ризику, модифікація способу життя, антиішемічні препарати, антитромботична терапія, ліпідознижувальна терапія, реваскуляризація міокарда, скринінг.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це патологічний процес, який характеризується утворенням атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях, він може бути обструктивним або необструктивним. На перебіг цього процесу можна впливати корекцією способу життя, фармакотера-

пією та інвазивними втручаннями, створеними для досягнення стабілізації або регресу захворювання. Захворювання може характеризуватися тривалими стабільними періодами, але також може стати нестабільним у будь-який час, зазвичай через гостре атеротромботичне ускладнення, спричинене-

¹ European Heart Journal.– 2020.– Vol. 41 (Issue 3).– P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Скорочений виклад. Повний текст рекомендацій розміщено на сайті «Українського кардіологічного журналу»: www.ucardioj.com.ua

Таблиця 1

Класи рекомендацій

Клас	Визначення	Формулювання для використання
I	Доказ та/або загальна згода з тим, що зазначене лікування (процедура) є сприятливим, корисним, ефективним	Рекомендовано чи показано
II	Суперечливий доказ та/або суперечливість думок про корисність/ефективність зазначеного лікування чи процедури	
IIa	Перевага доказу/думки на користь корисності/ефективності	Необхідно взяти до уваги
IIb	Корисність/ефективність встановлена не так добре на підставі доказів/думки	Можна взяти до уваги
III	Доказ та/або загальна згода з тим, що зазначене лікування чи процедура є несприятливим/некорисним, і в деяких випадках може бути шкідливим	Не рекомендується

Таблиця 2

Рівні доказів

A	Дані, отримані з численних рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
B	Дані, отримані з одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
C	Консенсус експертів та/або невеликих досліджень, ретроспективних досліджень, реєстрів

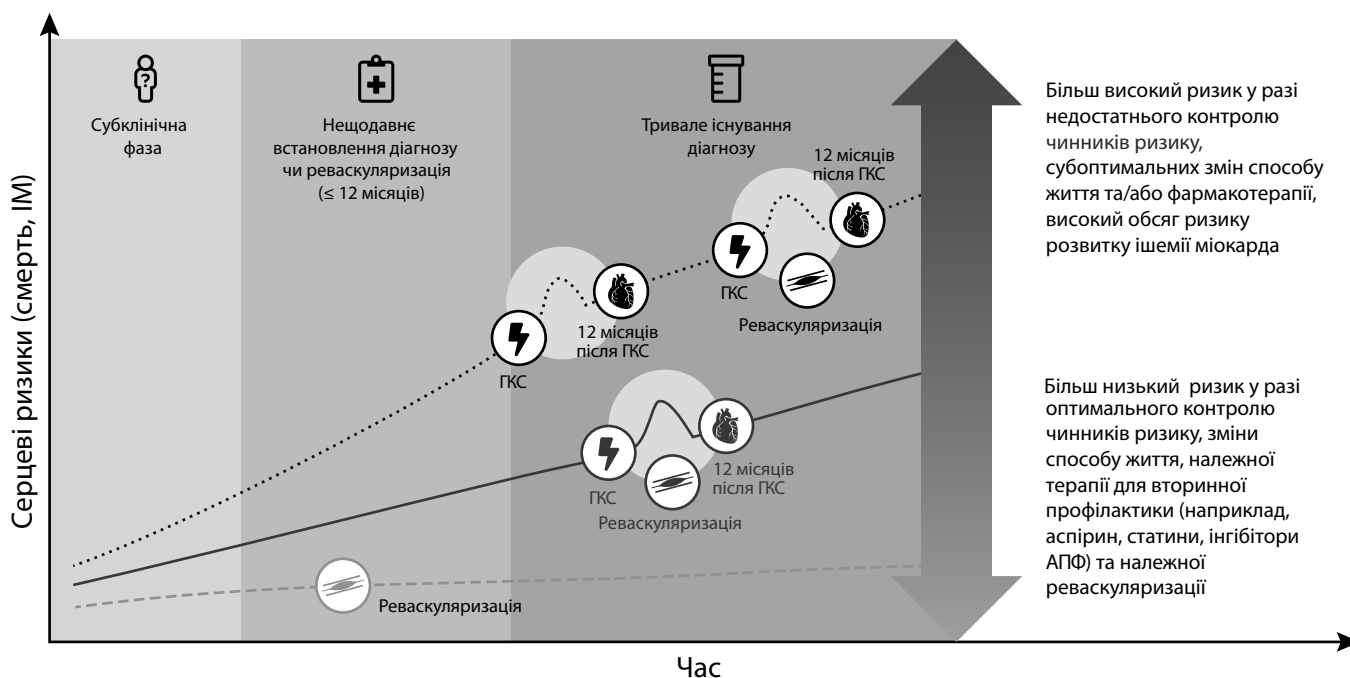


Рис. 1. Схематичне зображення природного перебігу хронічних коронарних синдромів. АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; ІМ – інфаркт міокарда.

не розривом або ерозією бляшки. Проте захворювання є хронічним, найчастіше таким, що прогресує, а отже, серйозним, навіть під час клінічно очевидних періодів стабільності.

Динамічний характер ІХС є причиною більшості клінічних виявів, що можна традиційно розділити на гострі коронарні синдроми (ГКС) та хронічні коронарні синдроми (ХКС). Представлені рекомендації призначені для ведення пацієнтів з ХКС. Характеристику класів рекомендацій і визначення рівнів доказів наведено в *табл. 1, 2*. Природний перебіг ХКС показаний на *рис. 1*.

НОВЕ В РЕКОМЕНДАЦІЯХ 2019 РОКУ

Нові/переглянуті концепції у 2019 році:

- Рекомендації були переглянуті для зосередження на ХКС, замість стабільної ІХС.
- Ці зміни підкреслюють той факт, що клінічні вияви ІХС можна розділити на ГКС і ХКС. ІХС – це динамічний процес зростання та поширення атеросклеротичних бляшок і функціональних змін коронарного кровообігу, який може бути змінений способом життя, фармакотерапією та реваскуляризацією, що сприяє стабілізації або регресу захворювання.
- У цих рекомендаціях щодо ХКС визначається 6 клінічних сценаріїв, які найчастіше

трапляються в пацієнтів: 1) пацієнти з підозрою на ІХС та симптомами стабільної стенокардії та/або задишкою; 2) пацієнти з уперше діагностованою серцевою недостатністю (СН) або дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) та підозрою на ІХС; 3) безсимптомні та симптомні пацієнти зі стабілізованими симптомами протягом більше 1 року після ГКС, або пацієнти, яким нещодавно провели реваскуляризацію; 4) безсимптомні або симптомні пацієнти, в яких минуло більше 1 року після первинної діагностики або реваскуляризації; 5) пацієнти зі стенокардією та підозрою на вазоспастичне або мікросудинне захворювання; 6) безсимптомні особи, в яких ІХС виявлено під час скринінгу.

- Передтестова імовірність (ПТІ) ІХС, що визначається на підставі віку, статі та характеру симптомів, зазнала серйозного перегляду. Окрім цього, ми впровадили нове формулювання «Клінічна вірогідність ІХС», що також використовує різні чинники ризику ІХС як модифікатори ПТІ. Було оновлено застосування різноманітних діагностичних обстежень у різних групах пацієнтів для заперечення чи підтвердження ІХС.
- У рекомендаціях підкреслено вирішальну роль здорового способу життя та інших профілактичних заходів у зниженні ризику подальших серцево-судинних ускладнень і смертності (*табл. 3, 4*).

Таблиця 3

Нові основні рекомендації 2019 року

Рекомендації	Клас ¹
Базові обстеження, діагностика та оцінка ризиків	
Неінвазивна функціональна візуалізація для діагностики ішемії міокарда або коронарна КТА рекомендується як первинне обстеження для діагностики ІХС у симптомних пацієнтів, у яких неможливо заперечити обструктивну ІХС лише на основі клінічної оцінки	I
Рекомендується, щоб вибір початкових неінвазивних діагностичних обстежень базувався на клінічній вірогідності ІХС та інших характеристиках пацієнтів, що впливають на проведення обстеження, місцевому досвіді та доступності методів обстеження	I
Рекомендується проводити функціональну візуалізацію ішемії міокарда, якщо за допомогою коронарної КТА було показано ІХС сумнівної функціональної значущості або діагноз не було встановлено	I
Інвазивна ангіографія рекомендується як альтернативне обстеження для діагностики ІХС у пацієнтів з високою клінічною вірогідністю та тяжкими симптомами, рефрактерними до терапії, або типової стенокардії з низьким рівнем навантаження та клінічною оцінкою, що вказує високий ризик ускладнень. Має бути доступна інвазивна функціональна оцінка для визначення стенозів перед реваскуляризацією, окрім випадків дуже високого ступеня (діаметр стенозу > 90 %)	I
Варто розглянути питання про інвазивну коронарографію з доступністю інвазивної функціональної оцінки для підтвердження діагнозу ІХС у пацієнтів з неясним діагнозом при неінвазивному обстеженні	IIa

Таблиця 3. Продовження

Варто розглянути питання про коронарну КТА як альтернативу інвазивній ангіографії, якщо інше неінвазивне обстеження сумнівне або недіагностичне	IIa
Не рекомендується проводити коронарну КТА у разі поширеної кальцифікації коронарних судин, нерегулярного серцевого ритму, значного ожиріння, неспроможності виконувати команди із затримкою дихання або будь-яких інших станів, що роблять малоімовірними гарну якість знімків	III
Антитромботична терапія в пацієнтів з ХКС та синусовим ритмом	
Варто розглянути питання про додавання другого антитромботичного препарату до АСК для тривалої вторинної профілактики в пацієнтів з високим ризиком ішемічних ускладнень та без високого ризику кровотечі	IIa
Можна розглянути питання про додавання другого антитромботичного препарату до АСК для тривалої вторинної профілактики в пацієнтів з принаймні помірно підвищеним ризиком ішемічних ускладнень та без високого ризику кровотечі	IIb
Антитромботична терапія в пацієнтів з ХКС та ФП	
Коли застосування пероральних антикоагулянтів розпочинається в пацієнтів з ФП, які придатні до застосування НОАК, рекомендується віддавати перевагу НОАК, а не АВК	I
Довготривала терапія ПАК (НОАК або АВК з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %) рекомендується у пацієнтів з ФП та балом за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 у чоловіків та ≥ 3 у жінок	I
Питання про довготривалу терапію ПАК (НОАК або АВК з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %) варто розглянути в пацієнтів з ФП та балом 1 за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc у чоловіків та 2 у жінок	IIa
Антитромботична терапія в пацієнтів після ПКВ з ФП або іншим показанням до застосування ПАК	
У пацієнтів, у яких не протипоказано застосування НОАК, рекомендується віддавати перевагу НОАК (апіксабан 5 мг двічі на добу, дабігатран 150 мг двічі на добу, едоксабан 60 мг один раз на добу або ривароксабан 20 мг один раз на добу), а не АВК у комбінації з антитромбоцитарною терапією	I
Якщо застосовується ривароксабан і ризик високого ризику кровотечі переважає над ризиком тромбозу стента або ішемічного інсульту, варто розглянути питання про те, щоб віддати перевагу ривароксабану в дозі 15 мг один раз на добу, а не ривароксабану в дозі 20 мг на добу, на період супутньої моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії	IIa
Якщо застосовується дабігатран і ризик високого ризику кровотечі переважає над ризиком тромбозу стента або ішемічного інсульту, варто розглянути питання про те, щоб віддати перевагу дабігатрану в дозі 110 мг двічі на добу, а не дабігатрану в дозі 150 мг двічі на добу, на період супутньої моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії	IIa
Після неускладненої процедури ПКВ варто розглянути питання про раннє припинення (≤ 1 тиж) терапії АСК, якщо ризик тромбозу стента низький або якщо ризик кровотечі переважає над ризиком тромбозу стента, незалежно від типу використовуваного стента	IIa
Варто розглянути питання про потрібну терапію АСК, клопідогрелем та ПАК протягом ≥ 1 міс, якщо ризик тромбозу стента переважає над ризиком кровотечі, із загальною тривалістю (≤ 6 міс), що визначається згідно з оцінкою цих ризиків та чітко зазначається під час виписування з лікарні	IIa
У пацієнтів з показанням до застосування АВК у комбінації з АСК та/або клопідогрелем треба ретельно регулювати інтенсивність дозування АВК з цільовим рівнем міжнародного нормалізованого відношення в діапазоні 2, 0–2, 5 і з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %	IIa
Можна розглянути питання про подвійну терапію ПАК та тикагрелором або прасугрелем як альтернативу потрібній терапії ПАК, АСК та клопідогрелем у пацієнтів з помірним або високим ризиком тромбозу стента, незалежно від типу використовуваного стента	IIb
Інша фармакотерапія	
Одночасне застосування інгібіторів протонної помпи рекомендується в пацієнтів, які отримують монотерапію АСК, ПАТТ або монотерапію ПАК і мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі	I

Таблиця 3. Продовження

Ліпідознижувальні препарати: якщо мета не досягнута з максимальною переносимою дозою статину, рекомендується комбінація з езетимібом	I
Ліпідознижувальні препарати: для пацієнтів з дуже високим ризиком, які не досягли мети з максимальною переносимою дозою статину та езетимібу, рекомендується комбінація з інгібітором PCSK9	I
Варто розглянути питання про застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з ХКС з дуже високим ризиком серцево-судинних ускладнень	IIa
Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2 емпігліфозин, канагліфозин або дапагліфозин рекомендуються пацієнтам із ЦД та ССЗ	I
Агоніст рецепторів глюкагонподібного пептиду-1 (лірагутид або семаглутид) рекомендується пацієнтам із ЦД та ССЗ	I
Скринінг на ІХС у безсимптомних осіб	
Не рекомендується ультразвукове визначення ТКІМ каротидних артерій для оцінки серцево-судинного ризику	III
Рекомендації щодо варіантів лікування рефрактерної стенокардії	
Можна розглянути питання про застосування редуктора для звуження коронарного синусу, щоб зменшити симптоми виснажливої стенокардії, рефрактерної до оптимальних стратегій фармакотерапії та ревазуляризації	IIb

¹ Клас рекомендацій. АСК – ацетилсаліцилова кислота; ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; CHA₂DS₂-VASc – серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років (подвоюється), цукровий діабет, інсульт (подвоюється) – захворювання судин, вік 65–74 років та стать (жіноча); КТА – комп'ютерна томографічна ангіографія; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ТКІМ – товщина комплексу інтима – медіа; НОАК – нові пероральні антикоагулянти, не антагоністи вітаміну К; ПАК – пероральний антикоагулянт; ПКВ – перкутанне коронарне втручання; PCSK9 – пропротеїнконвертаза 9-го субтипу лізину-кексинного типу; АВК – антагоніст вітаміну К; ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія.

Таблиця 4

Зміни в основних рекомендаціях

2013	Клас ¹	2019	Клас ¹
ЕКГ з фізичним навантаженням рекомендується як первинне обстеження для встановлення діагнозу стабільної ІХС у пацієнтів із симптомами стенокардії та проміжною ППІ ІХС (15–65 %), які не приймають протиішемічні препарати, за винятком випадків, коли пацієнт не може виконувати фізичне навантаження або відображаються зміни на ЕКГ, що роблять її непридатною для оцінювання	I	ЕКГ з фізичним навантаженням рекомендується для оцінки толерантності до фізичного навантаження, симптомів, аритмії, відповіді АТ та ризику ускладнень у вибраних пацієнтів	I
		Можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням як альтернативне обстеження для підтвердження або заперечення ІХС, коли недоступні інші неінвазивні або інвазивні методи візуалізації	IIb
Варто розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням у пацієнтів, які отримують лікування, для оцінки контролю симптомів та ішемії	IIa	Можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням у пацієнтів, які отримують лікування, для оцінки контролю симптомів та ішемії	IIb
Для терапії другої лінії рекомендується додавати нітрати тривалої дії, івабрадин, нікорандил або ранолазин, залежно від ЧСС, рівня АТ та переносності	IIa	Варто розглянути питання про нітрати тривалої дії як терапію другої лінії, коли початкова терапія β-адреноблокаторами та/або недигідропіридино-вими БКК протипоказана, погано переноситься або недостатньо зменшує симптоми стенокардії	IIa

Таблиця 4. Продовження

Для терапії другої лінії можна розглянути питання про триметазидин	IIb	Варто розглянути питання про застосування нікорандилу, ранолозину, івабрадину або триметазидину як терапії другої лінії для зменшення частоти розвитку стенокардії та поліпшення толерантності до фізичного навантаження в осіб, які не можуть його переносити, мають протипоказання або симптоми в яких недостатньо контролюються β-адрено-блокаторами, БКК та нітратами тривалої дії	IIa
		У вибраних пацієнтів можна розглянути питання про комбінацію β-адреноблокаторів або БКК з препаратами другої лінії (ранолозин, нікорандил, івабрадин та триметазидин) для терапії першої лінії, залежно від ЧСС, рівня АТ та переносності	IIb
У пацієнтів з підозрою на коронарну мікросудинну стенокардію можна розглянути питання про внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну та аденозину з проведенням доплерографії під час коронарографії, якщо ангіоспазм візуально виглядає нормально, для оцінки ендотеліязалежного та неендотеліязалежного РКК і виявлення мікросудинного/епікардіального вазоспазму	IIb	Варто розглянути питання про визначення РКК та/або мікроциркуляторної резистентності за допомогою провідника в пацієнтів зі стійкими симптомами, в яких при цьому коронарні артерії виглядають нормальними під час ангіографії або мають помірні стенози зі збереженим значенням iwFR/ФРК	IIa
		Можна розглянути питання про внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну з ЕКГ-моніторингом під час ангіографії, якщо коронарні артерії виглядають нормальними під час ангіографії або мають помірні стенози зі збереженим значенням iwFR/ФРК, для оцінки мікросудинного вазоспазму	IIb
У пацієнтів з підозрою на коронарну мікросудинну стенокардію: можна розглянути питання про трансторакальну доплерівську ехокардіографію ПМШГ ЛКА з визначенням діастолічного коронарного кровоплину після внутрішньовенного введення аденозину та в спокої для неінвазивного визначення РКК	IIb	Можна розглянути питання про трансторакальну доплерографію ПМШГ ЛКА, МРТ серця та ПЕТ для неінвазивної оцінки РКК	IIb

¹ Клас рекомендацій. АТ – артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; БКК – блокатор кальцієвих каналів; РКК – резерв коронарного кровоплину; МРТ – магнітно-резонансна томографія; ДБКК – дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; ЕКГ – електрокардіограма; ФРК – фракційний резерв кровоплину; iwFR – миттєвий градієнт тиску в ділянці стенозу в безхвильовий період (миттєвий резерв кровоплину); ПМШГ ЛКА – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії; ПЕТ – позитронно-емісійна томографія.

ПАЦІЄНТИ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ ТА/АБО ЗАДИШКОЮ, А ТАКОЖ ПІДОЗРОЮ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Базова оцінка, діагностика та оцінка ризиків

Загальний підхід до первинної діагностики в пацієнтів зі стенокардією та підозрою на обструктивну ІХС представлений на *рис. 2*. Діагностичний підхід складається із шести кроків. Після цих кроків має призначатися належне лікування, складовими

якого є модифікація способу життя, фармакотерапія та реваскуляризація, якщо вона показана.

Крок 1: симптоми та ознаки

Ретельний збір анамнезу є основою для діагностики стенокардії. Характеристики дискомфорту, пов'язаного з ішемією міокарда (стенокардія), можна розділити на чотири категорії: локалізація, характер, тривалість та зв'язок з фізичним навантаженням та іншими чинниками, що заго-струють або полегшують перебіг.

Визначення типової та атипової стенокардії підсумовані в *табл. 5*. Класифікація ступенів тяжкості стенокардії відповідно до вимог

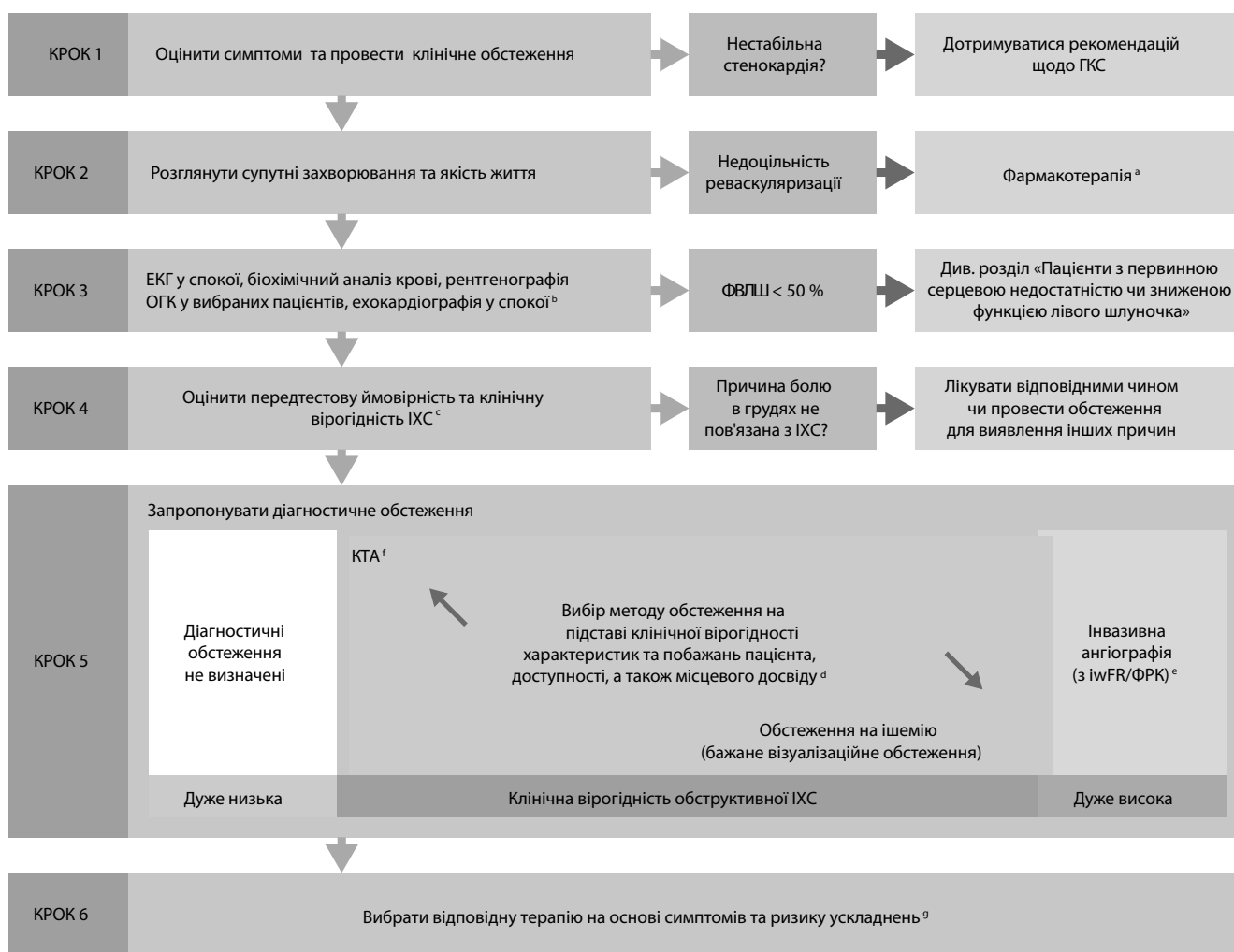


Рис. 2. Підхід до встановлення первинного діагнозу в пацієнтів зі стенокардією та підозрою на ішемічну хворобу серця. ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка. ^а Якщо діагноз ІХС неточний, буде доцільно встановити діагноз, використовуючи неінвазивну функціональну візуалізацію ішемії міокарда перед початком лікування. ^б Можна пропустити в дуже молодих та здорових пацієнтів із сильною підозрою на екстракардіальні причини болю в грудях та в поліморбідних пацієнтів, у яких результат електрокардіографії не має впливу на подальше ведення пацієнтів. ^с Треба врахувати ЕКГ з фізичним навантаженням для оцінки симптомів, аритмії, толерантність до фізичного навантаження, відповідь АТ та ризик ускладнень у вибраних пацієнтів. ^д Здатність виконувати фізичне навантаження, індивідуальні ризики, пов'язані з обстеженням, та вірогідність отримання результатів діагностичного обстеження. ^е Висока клінічна вірогідність та симптоми, що неналежно реагують на фармакотерапію, високий ризик ускладнень на основі клінічної оцінки (наприклад, депресія сегмента ST у поєднанні з симптомами при низькому навантаженні або із систолічною дисфункцією, що вказує на ІХС), або неясний діагноз після неінвазивного обстеження. ^г Функціональна візуалізація ішемії міокарда, якщо коронарна КТА показала ІХС неясного ступеня або була неінформативною. ^з Також врахувати стенокардію без обструктивного ураження епікардіальних коронарних артерій.

Канадського товариства кардіологів представлена в *табл. 6*.

Нестабільна стенокардія може бути представлена в одному з трьох варіантів: 1) стенокардія спокою, тобто біль типового характеру та локалізації, що виникає у стані спокою та протягом трива-

лих проміжків часу (> 20 хв); 2) стенокардія, що виникла вперше, тобто нещодавня (2 міс) маніфестація стенокардії середнього або важкого ступеня (ступінь II або III за класифікацією Канадського товариства кардіологів); 3) стенокардія, яка наростає, тобто стенокардія в анамнезі, перебіг якої про-

Таблиця 5

Традиційна клінічна класифікація симптомів, що викликають підозру на стенокардію

Стенокардія	Ознаки
Типова стенокардія	Відповідає трьом таким характеристикам: – дискомфортне стискання в передній частині грудної клітки або в ділянці шиї, щелепи, плеча або руки – провокується фізичним навантаженням – симптоми послаблюються після відпочинку або прийому нітратів у межах 5 хв
Атипова стенокардія	Відповідає двом таким характеристикам
Неангінальний біль у грудях	Відповідає лише одній або не відповідає жодній із цих характеристик

Таблиця 6

Класифікація ступенів тяжкості стенокардії відповідно до вимог Канадського товариства кардіологів

Ступінь	Визначення	Опис ступеня тяжкості стенокардії
I	Стенокардія лише після інтенсивного фізичного навантаження	Присутність симптомів стенокардії під час інтенсивної, швидкої або тривалої звичної активності (ходіння або підйом сходами)
II	Стенокардія після помірного фізичного навантаження	Незначне обмеження звичної активності, якщо вона виконується швидко, після прийому їжі, в холоді, на вітрі, за впливу емоційного стресу або протягом перших кількох годин після прокидання, але також при підйомі на пагорб, підйомі більше ніж на один проліт звичних сходинок у нормальному темпі та в нормальному стані
III	Стенокардія після легкого фізичного навантаження	Труднощі при проходженні одного або двох кварталів, або при підйомі на один проліт сходинок у нормальному темпі та стані
IV	Стенокардія спокою	Для провокування нападу стенокардії не потрібне фізичне навантаження

гресивно погіршується, на низькому пороговому значенні протягом короткого періоду. Ведення пацієнтів зі стенокардією з дотриманням цих критеріїв обговорюється в Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів для ведення пацієнтів з ГКС [11, 12].

Стенокардія, що виникла вперше, загалом розглядається як нестабільна стенокардія; проте, якщо стенокардія виникає вперше під час фізичного навантаження та минає у стані спокою, підозрюваний стан потрапляє під визначення ХКС, а не нестабільної стенокардії. У пацієнтів з нестабільною стенокардією, яких віднесено до групи низького ризику, рекомендується застосовувати методи діагностики та прогностичні алгоритми, представлені в цих Рекомендаціях, щойно мине період нестабільності [11].

Крок 2: супутні захворювання та інші причини симптомів

Перед прийняттям рішення про проведення будь-якого обстеження треба оцінити загальний стан пацієнта, супутні захворювання та якість

життя. Якщо реваскуляризація малоімовірно буде прийнятним варіантом, подальше обстеження можна обмежити клінічно встановленим мінімумом і розпочати належну терапію, що може містити пробне використання антиангінальних препаратів, навіть якщо діагноз ІХС не був продемонстрований стовідсотково. Неінвазивна функціональна візуалізація ішемії може бути варіантом вибору, якщо немає необхідності підтверджувати діагноз (див. рис. 2).

Якщо біль точно неангінальний, можуть бути показані інші діагностичні методи обстеження для ідентифікації причини болю в грудях, пов'язаного зі шлунково-кишковим трактом (ШКТ), легень або опорно-руховим апаратом. Проте ці пацієнти також підлягають модифікації чинників ризику на основі цих Рекомендацій, виходячи з поширених шкал оцінки ризику, таких як SCORE (Системна оцінка коронарного ризику) (www.heartscore.org) [15].

Крок 3: базове обстеження

Базове обстеження (обстеження першої лінії) у пацієнтів з підозрою на ІХС містить стандартні лабораторні біохімічні аналізи крові (табл. 7), ЕКГ

Таблиця 7

Базові параметри біохімічного аналізу крові під час встановлення первинного діагнозу в пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Якщо оцінка вказує на клінічну нестабільність або ГКС, рекомендується провести повторне визначення тропоніну, бажано з використанням наборів для аналізу з високою чутливістю або ультрачутливих наборів для аналізу, щоб заперечити ушкодження міокарда, пов'язане з ГКС [28, 29]	I	A
Для всіх пацієнтів рекомендується проводити такі аналізи крові:		
Загальний аналіз крові (включно з гемоглобіном) [30]	I	B
Визначення рівня креатиніну та оцінка функції нирок [31, 32]	I	A
Ліпідний профіль (включно з ХС ЛПНЩ) [33, 34]	I	A
Рекомендується проводити скринінг на ЦД 2-го типу в пацієнтів з підозрою або діагностованим ХКС, використовуючи HbA1c та рівень глюкози в плазмі крові натще, а також додавати пероральний тест на толерантність до глюкози, якщо неможливо зробити висновок, виходячи з результатів визначення HbA1c та глюкози в плазмі крові натще [16, 35]	I	B
Оцінка функції щитоподібної залози рекомендується, якщо є підозра на розлади щитоподібної залози	I	C

Тут і далі: ¹ клас рекомендацій; ² рівень доказів. HbA1c – глікований гемоглобін; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

Таблиця 8

Електрокардіограма у спокої під час встановлення первинного діагнозу в пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
ЕКГ у спокої у 12 відведеннях рекомендується всім пацієнтам з болем у грудях без очевидних некардіальних причин	I	C
ЕКГ у спокої у 12 відведеннях рекомендується всім пацієнтам під час або відразу після нападу стенокардії, що може викликати підозру на клінічну нестабільність ІХС	I	C
Зміни сегмента ST, зареєстровані під час суправентрикулярної тахіаритмії, не можуть використовуватися як доказ ІХС	III	C

у спокої, можливий амбулаторний моніторинг ЕКГ, ехокардіографію у спокої та рентгенографію органів грудної клітки (ОГК) у вибраних пацієнтів.

Електрокардіограма у спокої та моніторинг пацієнтів в амбулаторних умовах

ЕКГ у спокої у 12 відведеннях лишається незамінним компонентом первинної оцінки пацієнтів з болем у грудях без очевидно некардіальної причини (табл. 8, 9).

ЕКГ може бути вирішальною для діагностики ішемії міокарда, якщо реєструються зміни сегмента ST у динаміці під час поточного нападу стенокардії.

Діагностика стенокардії Принцметала та вазоспастичної стенокардії базується на виявленні типових транзиторних підйомів або знижень сегмента ST під час нападу стенокардії (зазвичай у спокої).

Тривалий амбулаторний моніторинг та реєстрація ЕКГ не має використовуватися, щоб замінити випробування з фізичним навантаженням; проте моніторинг ЕКГ у 12 відведеннях можна розглядати у вибраних пацієнтів для встановлення нападів стенокардії без зв'язку з фізичним навантаженням.

Ехокардіографія та магнітно-резонансна томографія у спокої

Рекомендації щодо проведення ехокардіографії у спокої та МРТ серця під час встановлення первинного діагнозу в пацієнтів з підозрою на ІХС наведені в табл. 10.

Рентгенографія органів грудної клітки

Рентгенографія ОГК також може бути корисною в пацієнтів з легеновими проблемами, що часто супроводжують ІХС, або для заперечення

Таблиця 9

Моніторинг електрокардіограми в амбулаторних умовах під час встановлення первинного діагнозу в пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Амбулаторний моніторинг ЕКГ рекомендується пацієнтам з болем у грудях та підозрою на аритмії	I	C
Питання про амбулаторну реєстрацію ЕКГ, бажано моніторинг ЕКГ у 12 відведеннях, має розглядатися в пацієнтів з підозрою на вазоспастичну стенокардію	IIa	C
Амбулаторний моніторинг ЕКГ не варто використовувати як рутинне обстеження пацієнтів з підозрою на ХКС	III	C

Таблиця 10

Ехокардіографія у спокої та магнітно-резонансна томографія серця під час встановлення первинного діагнозу в пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Трансторакальна ехокардіографія у спокої рекомендується всім пацієнтам для таких потреб: – заперечення альтернативної причини стенокардії; – ідентифікація регіональних порушень рухливості стінки, що вказує на ІХС; – визначення ФВЛШ для стратифікації ризику; – оцінка діастолічної функції [44, 45, 52, 58]	I	B
Варто розглянути питання про УЗД каротидних артерій, що проводиться кваліфікованими спеціалістами, щоб виявити атеросклеротичні бляшки в пацієнтів з підозрою на ХКС, без атеросклерозу в анамнезі	IIa	C
Можна розглянути питання про МРТ у пацієнтів з непереконливими результатами ехокардіографічного обстеження	IIb	C

Таблиця 11

Рентгенографія ОГК під час встановлення первинного діагнозу в пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Рентгенографія ОГК рекомендується для пацієнтів з атипovими виявами, ознаками та симптомами СН або в разі підозри на захворювання легень	I	C

іншої причини болю в грудях з атипovими ознаками (табл. 11).

Крок 4: оцінка передтестової ймовірності та клінічної вірогідності ішемічної хвороби серця

Використання доступних методів у діагностиці обструктивної ІХС (тобто вірогідність того, що пацієнт має захворювання, якщо результати обстеження матимуть відхилення, та вірогідність того, що пацієнт не має захворювання, якщо результати обстеження будуть нормальними) залежить від поширеності захворювання в досліджуваній популяції, а отже, вірогідності, що певний пацієнт фактично матиме ІХС.

Діагностичне обстеження є найбільш корисним, якщо вірогідність є проміжною. Якщо вірогідність висока, треба проводити обстеження великої кількості пацієнтів, щоб виявити кілька пацієнтів, які не мають захворювання, а негативний результат обстеження може самостійно заперечити обструктивну ІХС (тобто негативне прогностичне значення є низьким). Якщо вірогідність низька, негативний результат обстеження може заперечити захворювання, але чим нижча вірогідність, тим вища вірогідність хибнопозитивного результату обстеження (тобто позитивний результат обстеження за відсутності обструктивної ІХС). У пацієнтів, які мають крайні точки діапазону ймовірності, не доцільно проводити діагностичне обстеження, і припустити, що пацієнти

Таблиця 12

Передтестова ймовірність обструктивної ішемічної хвороби серця у 15 815 симптоматичних пацієнтів згідно з віком, статтю та характером симптомів в об'єднаному аналізі [64] сучасних даних [7, 8, 62]

Вік	Типова		Атипова		Неангіальна	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
30–39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %
40–49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %
50–59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %
60–69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %
70+	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %

^o Додатково до класичних класів за Diamond та Forrester [59], залучають пацієнтів лише із задишкою або із задишкою як основного симптому. Ділянки, виділені чорним кольором, вказують на групи, де найбільш корисним є неінвазивне обстеження (ПТІ > 15 %). Ділянки, виділені темно-сірим кольором, вказують на групи з ПТІ ІХС 5–15 %, в яких обстеження для діагностики може розглядатися після оцінки загальної клінічної вірогідності, базуючись на модифікаторах ПТІ, представлених на рис. 3.

ент має обструктивну ІХС або не має її, лише на основі клінічної оцінки.

Застосування нових значень ПТІ (табл. 12) має важливе значення для прийняття рішення про скерування пацієнтів на діагностичне обстеження.

У дослідженнях було показано, що результати в пацієнтів, класифікованих за допомогою нового показника ПТІ < 15 %, є добрими (річний ризик серцево-судинної смерті або ІМ становить < 1 %) [7, 62]. Отже, безпечно відкласти рутинне обстеження в пацієнтів з рівнем ПТІ < 15 %, таким чином зменшуючи кількість зайвих процедур і витрати.

Робоча група встановила, що проведення діагностичного обстеження в пацієнтів з новим рівнем ПТІ 5–15 % більш наочно відображає поточну клінічну практику і може розглядатися, зокрема, якщо симптоми обмежені та вимагають уточнення [7, 63]. Побаження пацієнтів, місцеві ресурси та доступність методів обстеження, клінічна оцінка та належне інформування пацієнтів залишаються важливими, коли приймається рішення про проведення неінвазивного діагностичного обстеження в окремих пацієнтів, якщо рівень ПТІ становить 5–15 %, а також треба врахувати вищу вірогідність хибнопозитивних результатів обстеження. Можна припустити, що пацієнти з ПТІ < 5 % мають таку

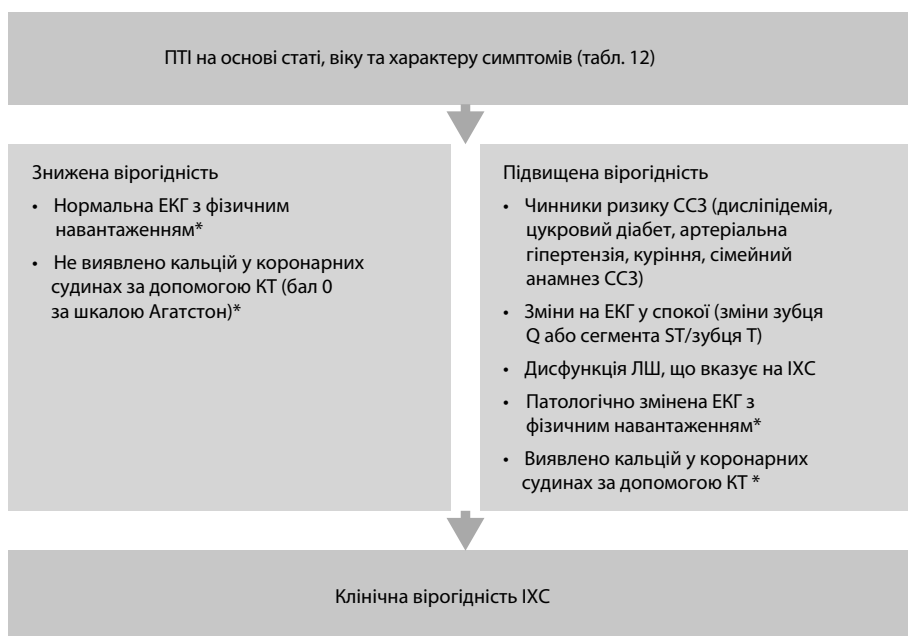


Рис. 3. Визначення клінічної вірогідності обструктивної ішемічної хвороби серця. КТ – комп'ютерна томографія. * Якщо доступно.

низьку вірогідність захворювання, що діагностичне обстеження має проводитися лише на підставі переконливих причин (рис. 3).

Крок 5: вибір відповідних обстежень

У пацієнтів, у яких реваскуляризація є недоцільною через супутню патологію та загальну якість життя, діагностика ІХС може проводитися клінічно і необхідна лише фармакотерапія. Якщо діагноз ІХС неточний, буде доцільно встановити діагноз, використовуючи неінвазивну функціональну візуалізацію ішемії міокарда перед початком лікування (див. рис. 2).

У пацієнта з високою клінічною вірогідністю ІХС, симптомами, що не відповідають на фармакотерапію або типовою стенокардією при низькому рівні фізичних навантажень, та первинною клінічною оцінкою (включно з ехокардіографією та, у вибраних пацієнтів, електрокардіографією з фізичним навантаженням), що вказує на високий рівень ускладнень, доцільним буде проведення інвазивної коронароангіографії (ІКАГ) без подальшого діагностичного обстеження. За таких умов показання до реваскуляризації має базуватися на належному інвазивному підтвердженні гемодинамічної значущості стенозу [71, 72].

У інших пацієнтів, у яких неможливо заперечити ІХС на підставі лише клінічної оцінки, рекомендується проводити неінвазивні діагностичні обстеження для встановлення діагнозу та оцінки ризику ускладнень. У цих Рекомендаціях пропонується використовувати неінвазивну функціональну візуалізацію або візуалізацію анатомічних структур, з використанням КТА як первинного діагностичного обстеження ІХС.

Функціональні неінвазивні методики обстеження

Функціональні неінвазивні методики обстеження для діагностики обструктивної ІХС створені для виявлення ішемії міокарда через зміни на ЕКГ, патологічну рухливість стінок під час стресової МРТ або стресової ехокардіографії, або перфузійні зміни, визначені за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ), ПЕТ, ехокардіографії з контрастуванням або МРТ з контрастуванням. Ішемія може провокуватися фізичним навантаженням або фармакологічними препаратами, наприклад, посиленою роботою міокарда та потребою в кисні, або гетерогенністю в перфузії міокарда при вазодилатації. Неінвазивні функціональні обстеження пов'язуються з високою точністю виявлення коронарного стенозу, що обмежує кровоплин, порівняно з інвазивними функціональними обстеженнями (зокрема ФРК) [73]. Проте атеросклероз коронарних судин нижчого ступеня, не пов'язаний з ішемією, залишається невизначеним

за допомогою функціонального обстеження, а в разі негативних результатів функціонального обстеження пацієнти підлягають модифікації чинників ризику на основі загально застосовуваних шкал та рекомендацій щодо ризиків.

Анатомічна неінвазивна оцінка

Анатомічна неінвазивна оцінка шляхом візуалізації просвіту та стінок коронарних артерій з використанням внутрішньовенного контрастування може проводитися з коронарною КТА, що забезпечує високу точність для виявлення обструктивного стенозу коронарних артерій, визначеного за допомогою ІКАГ [73], оскільки обидва методи обстеження засновані на візуалізації анатомічних структур. Проте стенози, оцінені візуально як 50–90 %, не обов'язково будуть функціонально значущими, тобто вони не завжди спричиняють ішемію міокарда [73, 74]. Отже, неінвазивні або інвазивні функціональні обстеження рекомендуються для подальшої оцінки ангіографічного стенозу, виявленого за допомогою коронарної КТА або інвазивної ангіографії, якщо стеноз дуже високого ступеня (діаметр стенозу > 90 %) не виявлено під час інвазивної ангіографії. Присутність або відсутність необструктивного коронарного атеросклерозу під час коронарної КТА надає прогностичну інформацію і може використовуватися для встановлення напрямку профілактичної терапії.

Роль електрокардіографії з фізичним навантаженням має гіршу діагностичну ефективність порівняно з діагностичними візуалізаційними обстеженнями, а також обмежену здатність для заперечення обструктивної ІХС [73]. Рекомендації пропонують використовувати візуалізаційне діагностичне обстеження замість електрокардіографії з фізичним навантаженням для діагностики обструктивної ІХС.

Лише електрокардіографія з фізичним навантаженням може розглядатися як альтернатива для діагностики обструктивної ІХС, якщо візуалізаційне обстеження недоступне, пам'ятаючи про ризик хибнонегативних та хибнопозитивних результатів обстеження [73, 83]. Електрокардіографія з фізичним навантаженням не має діагностичної цінності в пацієнтів з патологічними змінами на ЕКГ, що заважають інтерпретації змін сегмента ST під час стресу (тобто блокада лівої ніжки пучка Гіса, штучний ритм, синдром Вольфа – Паркінсона – Вайта, депресія сегмента ST $\geq 0,1$ мВ на ЕКГ у спокої, або пацієнти, які отримують препарати наперстянки). Електрокардіографія з фізичним навантаженням надає клінічно корисну інформацію, що доповнює зміни на ЕКГ, а також цінну прогностичну інформацію.

Отже, питання про використання електрокардіографії з фізичним навантаженням може розгля-

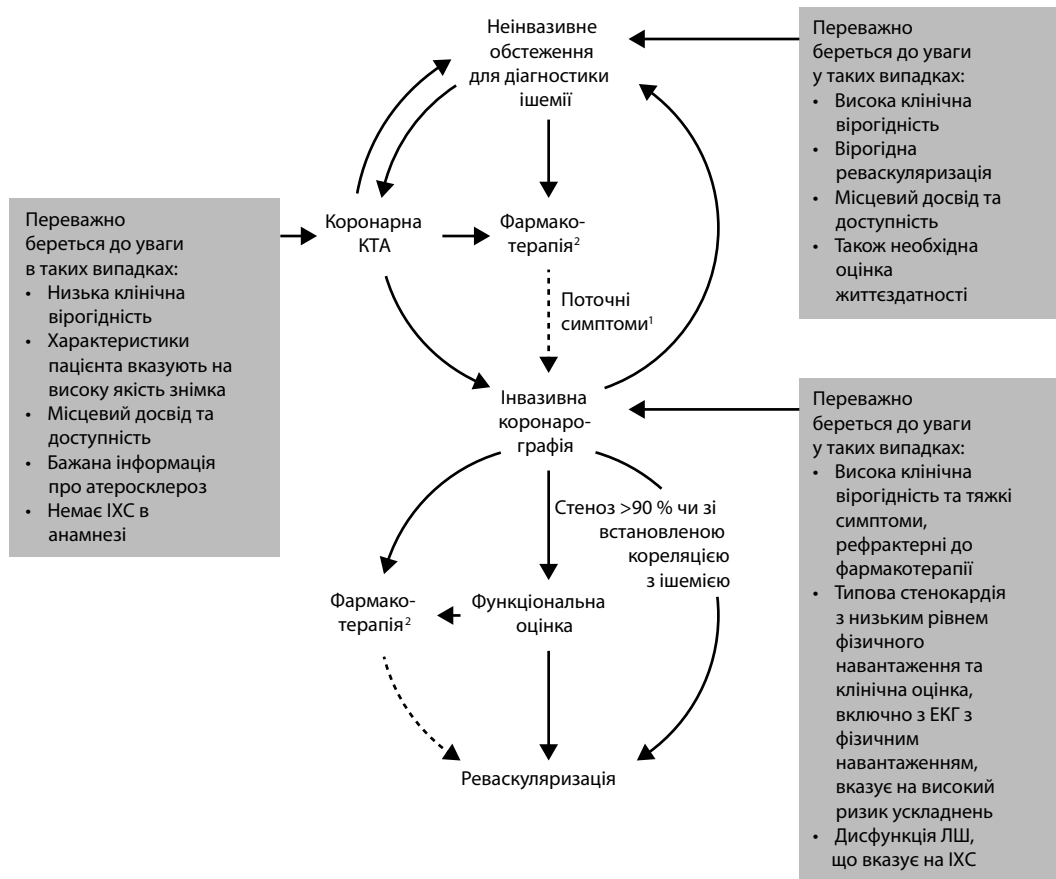


Рис. 4. Основні діагностичні шляхи в симптомних пацієнтів з підозрою на обструктивну ішемічну хворобу серця. Залежно від клінічного стану та обсягу послуг у сфері охорони здоров'я, обстеження пацієнта може починатися з одного із трьох варіантів: неінвазивне обстеження, коронарна комп'ютерна томографічна ангіографія або інвазивна коронарографія. На кожному шляху збирається функціональна та анатомічна інформація для інформування про належний діагноз і стратегію лікування. Модифікація чинників ризику має розглядатися у всіх пацієнтів. ¹ Розглянути питання про мікросудинну стенокардію. ² Антиангінальні препарати та/або модифікація чинників ризику.

датися у вибраних пацієнтів для доповнення клінічної оцінки для аналізу симптомів, змін сегмента ST, толерантності до фізичного навантаження, аритмій, відповіді АТ та ризику ускладнень.

Вибір діагностичних обстежень

Для встановлення діагнозу обструктивної ІХС можна використовувати функціональні або анатомічні обстеження. Резюме основних діагностичних шляхів наведено на *рис. 4*. Для прийняття рішення про реваскуляризацію необхідна інформація про анатомічну структуру та ішемію.

Інвазивні методи обстеження

Для діагностичних потреб ІКАГ необхідна лише в пацієнтів з підозрою на ІХС у разі непереконливого неінвазивного обстеження або, у виняткових випадках, у пацієнтів певних професій через регуляторні питання [88].

Проте ІКАГ може бути показана, якщо неінвазивна оцінка вказує на високий ризик ускладнень, щоб визначити варіанти реваскуляризації (*табл. 13, 14*) [88].

Крок 6: оцінка ризику ускладнень

Рекомендується проводити оцінку ризику ускладнень у кожного пацієнта, якого обстежують з приводу підозри на ІХС, або в пацієнта з уперше діагностованою ІХС, оскільки це має серйозний вплив на терапевтичні рішення. Процес стратифікації ризику необхідний для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком ускладнень, які отримають користь від реваскуляризації додатково до зменшення симптомів. Стратифікація ризику ускладнень зазвичай базується на оцінках, що використовуються для встановлення діагнозу ІХС.

У пацієнтів з діагностованим ХКС ризик річної серцевої смертності використовується для опи-

Таблиця 13

Застосування діагностичних візуалізаційних обстежень під час встановлення первинного діагнозу в симптомних пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Неінвазивна функціональна візуалізація для діагностики ішемії міокарда* або коронарна КТА рекомендується як первинне обстеження для діагностики ІХС у симптомних пацієнтів, у яких неможливо заперечити обструктивну ІХС лише на підставі клінічної оцінки [4, 5, 55, 73, 78–80]	I	B
Рекомендується, щоб вибір початкових неінвазивних діагностичних обстежень базувався на клінічній вірогідності ІХС та інших характеристиках пацієнтів, що впливають на проведення обстеження**, місцевому досвіді та доступності методів обстеження	I	C
Рекомендується проводити функціональну візуалізацію ішемії міокарда, якщо за допомогою коронарної КТА було показано ІХС сумнівної функціональної значущості або діагноз не було встановлено [4, 55, 73]	I	B
ІКАГ рекомендується як альтернативне обстеження для діагностики ІХС у пацієнтів з високою клінічною вірогідністю, тяжкими симптомами, рефрактерними до терапії, або типовою стенокардією з низьким рівнем навантаження та клінічною оцінкою, що вказує на високий ризик ускладнень. Має бути доступна інвазивна функціональна оцінка для визначення стенозів перед реваскуляризацією, окрім випадків дуже високого ступеня (діаметр стенозу > 90 %) [71, 72, 74]	I	B
Варто розглянути питання про ІКАГ з доступністю інвазивної функціональної оцінки для підтвердження діагнозу ІХС у пацієнтів з неясним діагнозом при неінвазивному обстеженні [71, 72]	IIa	B
Варто розглянути питання про коронарну КТА як альтернативу інвазивній ангіографії, якщо інше неінвазивне обстеження сумнівне або недіагностичне	IIa	C
Не рекомендується проводити коронарну КТА у разі поширеної кальцифікації коронарних судин, нерегулярного серцевого ритму, значного ожиріння, неспроможності виконувати команди із затримкою дихання або будь-яких інших станів, що роблять малоімовірними добру якість знімків	III	C
Визначення кальцію в коронарних судинах методом КТ не рекомендується для ідентифікації осіб з обструктивною ІХС	III	C

* Ехокардіографія в умовах стресу, МРТ серця в умовах стресу, ОФЕКТ або ПЕТ. ** Характеристики, що визначають здатність до фізичного навантаження, вірогідність доброї якості знімків, очікуваний вплив опромінення та ризику або протипоказання.

Таблиця 14

Застосування електрокардіографії у спокої під час встановлення первинного діагнозу в пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
ЕКГ з фізичним навантаженням рекомендується для оцінки толерантності до фізичного навантаження, симптомів, аритмії, відповіді АТ та ризику ускладнень у вибраних пацієнтів*	I	C
Можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням в якості альтернативного обстеження для підтвердження або заперечення ІХС, коли недоступна неінвазивна візуалізація [73, 83]	IIb	B
Можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням у пацієнтів, які отримують лікування, для оцінки контролю симптомів та ішемії	IIb	C
ЕКГ з фізичним навантаженням не рекомендується для проведення діагностики в пацієнтів з депресією сегмента ST $\geq 0,1$ мВ на ЕКГ у спокої або в пацієнтів, які приймають препарати наперстянки	III	C

* Коли ця інформація матиме вплив на діагностичну стратегію або ведення пацієнта.

Таблиця 15

Визначення високого ризику ускладнень для різних методів обстежень у пацієнтів зі встановленими хронічними коронарними синдромами [102–104]

Дослідження	Ознаки високого ризику ускладнень
ЕКГ з фізичним навантаженням	Серцево-судинна смертність > 3 % на рік згідно з оцінкою тредміл-тесту за Дюком
ОФЕКТ або ПЕТ, перфузійна візуалізація	Площа ішемії ≥ 10 % міокарда ЛШ
Ехокардіографія в умовах стресу	> 3 із 16 сегментів зі стрес-індукованою гіпокінезією або акінезією
МРТ	≥ 2 із 16 сегментів зі стресовим перфузійним дефектом або ≥ 3 добутамін-індукованих дисфункціональних сегментів
Коронарна КТА або ІКАГ	Трисудинне ураження без проксимальних стенозів, ураження головного стовбура ЛКА або проксимальної частини ПМШГ ЛКА
Інвазивні функціональні методи обстеження	ФРК $\leq 0,8$, iwFR $\leq 0,89$

ЛКА – ліва коронарна артерія.

вання ризику ускладнень. Як і в попередній версії Рекомендацій [60], високий ризик ускладнень визначається як частота виникнення серцевої смерті > 3 % на рік, а низький ризик ускладнень – як частота виникнення серцевої смерті < 1 % на рік.

Визначення високого ризику ускладнень на підставі результатів діагностичних обстежень у симптомних пацієнтів або пацієнтів з діагностованим ХКС представлено в *табл. 15*, рекомендації щодо оцінки ризику – в *табл. 16*.

Зміна способу життя та контроль чинників ризику

Загальні принципи ведення пацієнтів з ХКС націлені на полегшення симптомів та поліпшення прогнозу шляхом застосування належних препаратів та втручань, а також на контроль чинників ризику, включно зі способом життя.

Дотримання звичок здорового способу життя знижує ризик подальших серцево-судинних ускладнень і смертності та є додатковим методом для належної вторинної профілактичної терапії. Чинники способу життя є важливими, а дотримання здорових звичок (включно з припиненням куріння, рекомендованою фізичною активністю, здоровим харчуванням та підтримкою здорової маси тіла; *див. табл. 17*) значно знижує ризик майбутніх серцево-судинних ускладнень та смерті, навіть у разі контролю за доказовою вторинною профілактичною терапією та процедурами [119–122].

Куріння

Припинення куріння поліпшує прогноз у пацієнтів з ХКС, включно зі зниженням показника смертності на 36 % для тих, хто кинув курити

[124]. Заходи щодо стимулювання припинення куріння охоплюють короткі поради, консультування та поведінкові втручання, а також фармакотерапію, включно з замісною терапією нікотинном. Також пацієнти мають уникати пасивного куріння.

Використання електронних цигарок вважається альтернативою традиційним цигаркам зі зниженим ризиком, але вони не є нешкідливими. Новіші пристрої можуть доставляти більше нікотину, а електронні цигарки виділяють інші складники, такі як карбоніли та дрібні й ультрадрібні частинки [128]. Під час клінічних зустрічей з особами, які курять, клініцисти мають дотримуватися правила «п'яти А» (*рис. 5*).

Харчування та вживання алкоголю

Нездорове харчування є провідною причиною ІХС та її прогресування, а зміни в бік принципів здорового харчування в пацієнтів з ХКС приводять до зниження смертності та серцево-судинних ускладнень [134].

Характеристики здорового харчування [134, 137, 141, 142]:

- збільшення фруктів та овочів у раціоні (≥ 200 г окремо для овочів та фруктів на добу);
- 35–45 г клітковини на добу, бажано з цільних злаків;
- помірне споживання горіхів (30 г на добу, не підсолених);
- 1–2 порції риби на тиждень (одна зі страв має бути з маслянистої риби);
- обмежене вживання нежирного м'яса, молочних продуктів зі зниженим вмістом жирів та рідких рослинних олій;
- насичені жири мають становити < 10 % від загальної калорійності; замінити поліненасиченими жирами;

Таблиця 16

Рекомендації щодо оцінки ризику

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Стратифікація ризику рекомендується на підставі клінічної оцінки та результатів діагностичного обстеження, що первинно застосовується для діагностики ІХС [6, 75, 102, 103]	I	B
Ехокардіографія у спокої рекомендується для кількісного визначення функції ЛШ у всіх пацієнтів з підозрою на ІХС	I	C
Стратифікація ризику, бажано з використанням стресової візуалізації або коронарної КТА (якщо це дозволяє місцевий досвід та доступність методу), чи, як альтернативи, з використанням електрокардіографії з фізичними навантаженням (якщо пацієнт може переносити значне фізичне навантаження і ЕКГ придатна для ідентифікації ішемічних змін), рекомендується в пацієнтів з підозрою або вперше діагностованою ІХС [6, 75, 102, 106]	I	B
У симптомних пацієнтів з клінічним профілем високого ризику рекомендується проводити ІКАГ, доповнену інвазивним фізіологічним методом (ФРК), для стратифікації серцево-судинного ризику, зокрема, якщо симптоми неналежно реагують на фармакотерапію і для поліпшення прогнозу розглядається питання про ревазуляризацію [104, 107]	I	A
У пацієнтів з легкими симптомами або без них рекомендується проводити ІКАГ, доповнену інвазивним фізіологічним методом (ФРК/iwFR), якщо вони отримують фармакотерапію, і в яких неінвазивна стратифікація ризику вказує на високий ризик ускладнень і для поліпшення прогнозу розглядається питання про ревазуляризацію [104, 107]	I	A
Питання про ІКАГ, доповнену інвазивним фізіологічним методом (ФРК), має розглядатися для стратифікації ризиків у пацієнтів з непереколивими або суперечливими результатами неінвазивного обстеження [74]	IIa	B
Якщо для стратифікації ризику ускладнень доступна коронарна КТА, треба провести додаткову стресову візуалізацію перед скеруванням пацієнта з невеликою кількістю/відсутністю симптомів для проведення ІКАГ [108, 109]	IIa	B
Ехокардіографічна оцінка глобальної поздовжньої деформації надає додаткову інформацію до ФВЛШ і може розглядатися, якщо ФВЛШ становить > 35 % [110–114]	IIb	B
Внутрішньосудинне УЗД може розглядатися для стратифікації ризику в пацієнтів з проміжним стенозом головного стовбура ЛКА [115, 116]	IIb	B
ІКАГ не рекомендується винятково для стратифікації ризику	III	C

Таблиця 17

Рекомендації щодо способу життя для пацієнтів із хронічними коронарними синдромами

Чинники способу життя	Рекомендації
Припинення куріння	Використання фармакологічних та поведінкових стратегій, щоб допомогти пацієнтам відмовитися від куріння. Уникати пасивного куріння
Здорове харчування	Раціон, збагачений овочами, фруктами та цільними злаками. Обмежити насичені жири до < 10 % від загального вживання. Обмежити алкоголь до < 100 г/тиждень або 15 г/добу
Фізична активність	Помірна фізична активність протягом 30–60 хв протягом більшості днів, але навіть нерегулярна активність корисна
Здорова маса тіла	Досягнути та підтримувати здорову масу тіла (< 25 кг/м ²) або зменшити масу тіла, дотримуючись рекомендованої калорійної цінності харчування та збільшивши фізичне навантаження
Інше	Приймати препарати згідно з призначеннями Статеве життя створює низький ризик для стабільних пацієнтів, симптоми в яких не виявляються на низькому або помірному рівні фізичної активності

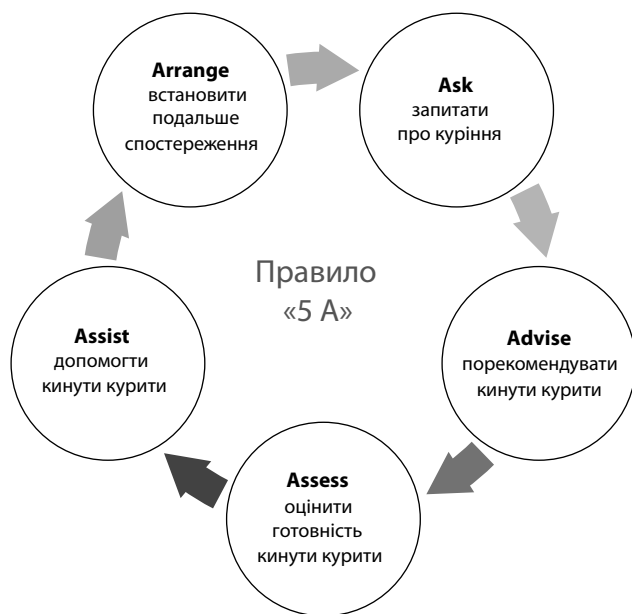


Рис. 5. Правило «п'яти А» для припинення куріння.

- вживати якомога менше трансненасичених жирів, бажано не вживати їх у їжу після технологічної обробки, і калорійність має становити < 1 % від загальної калорійності;
- ≤ 5–6 г солі на добу;
- якщо вживається алкоголь, рекомендується обмежити вживання до ≤ 100 г/тиждень або < 15 г/добу;
- уникати висококалорійних продуктів, наприклад, безалкогольних напоїв із цукром.

Контроль маси тіла

Ожиріння асоційоване з коротшою загальною тривалістю життя, а надлишкова маса тіла пов'язана з розвитком ССЗ у більш ранньому віці [143]. Окружність талії є маркером центрального ожиріння і тісно корелює з розвитком ССЗ та ЦД. Рекомендується окружність талії ≤ 94 см для чоловіків (< 90 см для чоловіків, що мешкають у Південній Азії та Азії) та ≤ 80 см для жінок.

Здорове харчування з калорійністю, обмеженою до рівня, необхідного для отримання та підтримання здорової маси тіла (індекс маси тіла < 25 кг/м²), та підвищення фізичної активності рекомендуються для контролю за масою тіла.

Фізична активність

Фізичні вправи вважаються «політаблеткою» завдяки своїм численним корисним ефектам щодо серцево-судинних чинників ризику та фізіології серцево-судинної системи [146, 147]. Фізичні вправи поліпшують перебіг стенокардії завдяки поліпшенню доставки кисню до міокарда, а збільшення здатності до фізичного навантаження є

незалежним прогностичним чинником поліпшення виживаності серед чоловіків та жінок з ХКС, навіть серед тих, хто дотримується режиму доказової терапії [122, 147, 148].

Рекомендації щодо фізичної активності в пацієнтів з ХКС – 30–60 хв аеробної активності помірної інтенсивності ≥ 5 днів на тиждень [147]. Вправи з опором підтримують м'язову масу, силу та функціональність, а аеробна активність має користь щодо чутливості до інсуліну та контролю рівня ліпідів та АТ.

Кардіологічна реабілітація

Кардіологічна реабілітація на основі фізичних навантажень стабільно демонструвала ефективність щодо зменшення серцево-судинної смертності та частоти госпіталізацій, порівняно з відсутністю фізичного навантаження в пацієнтів з ІХС, і ця користь продовжує зберігатися і надалі [151–153]. Важливо, що користь від кардіологічної реабілітації настає в усіх діагностичних категоріях [151–153].

Соціально-психологічні чинники

Пацієнти із захворюваннями серця мають удвічі підвищений ризик порушень настрою та тривожності, порівняно з людьми без захворювань серця [155, 156]. Соціально-психологічний стрес, депресія та тривожність пов'язуються з несприятливими наслідками та ускладнюють пацієнтам внесення позитивних змін до їхнього способу життя або дотримання режиму лікування.

У клінічних дослідженнях було показано, що соціально-психологічні (наприклад, консультування та/або когнітивна поведінкова терапія) та фармакологічні втручання мають корисний вплив на депресію, тривожність і стрес, при цьому існують певні докази зниження рівня серцевої смертності та ускладнень, порівняно з плацебо [157–159].

Чинники довкілля

За оцінками, забруднювачі повітря є одним із 10 основних чинників ризику глобальної смертності. Вплив забрудненого повітря збільшує ризик ІМ, а також частоту госпіталізацій та смерті від СН, інсульту й аритмії [160]. Пацієнти з ХКС мають уникати ділянок з інтенсивним транспортним рухом.

Статева активність

Пацієнти з ХКС часто хвилюються про серцево-судинний ризик, пов'язаний зі статевою активністю та/або мають статевою дисфункцію [162]. Ризик виникнення раптової смерті або гострого ІМ дуже низький, якщо статева активність відбувається зі стабільним партнером у знайомому ото-

Таблиця 18

Рекомендації щодо контролю за способом життя

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Рекомендується поліпшення чинників способу життя додатково до належної фармакотерапії [119–122, 124, 148–153]	I	A
Когнітивні поведінкові втручання рекомендуються, щоб допомогти людям досягнути здорового способу життя [181–183]	I	A
Кардіологічна реабілітація на основі фізичних вправ рекомендується як ефективний захід у пацієнтів з ХКС для досягнення здорового способу життя та контролю за чинниками ризику [151–153]	I	A
Рекомендується залучення спеціалістів багатьох профілів (наприклад кардіологів, лікарів загальної практики, медичних сестер, дієтологів, фізіотерапевтів, психологів та провізорів) [121, 123, 181, 184]	I	A
Психологічні втручання рекомендуються для зменшення симптомів депресії в пацієнтів з ХКС [126, 157]	I	B
Щорічна вакцинація проти грипу рекомендується пацієнтам з ХКС, особливо в похилому віці [175, 176, 178, 179, 185–187]	I	B

ченні без стресу або надмірного вживання їжі або алкоголю перед цим [163, 164]. Регулярна фізична активність зменшує ризик небажаних явищ під час статевої активності [165]. Статева дисфункція в пацієнтів з ХКС об'єднує зниження лібідо та статевої активності, а також високу поширеність еректильної дисфункції. Тіазидні діуретики та β-адреноблокатори (за винятком небіволулу) можуть негативно впливати на еректильну функцію, але дослідження, опубліковані з 2011 року, не виявили стабільного зв'язку між більшістю сучасних серцево-судинних препаратів та еректильною дисфункцією [162, 164, 165]. Інгібітори фосфодіестерази-5 для лікування еректильної дисфункції загалом безпечні в пацієнтів з ХКС, але їх не варто застосовувати пацієнтам, які приймають нітрати [164].

Дотримання режиму лікування та доцільність призначеного лікування

Дотримання змін способу життя та прийому препаратів – це складне завдання. Систематичний огляд епідеміологічних досліджень показав, що значна кількість пацієнтів не дотримується прийому призначених серцево-судинних препаратів, а 9 % серцево-судинних ускладнень у Європі пов'язані з недотриманням режиму лікування [167].

При призначенні препаратів треба віддавати перевагу тим, що довели свою користь з найвищим рівнем доказів, та тим, для яких діапазон корисної дії є ширшим. Спрощення режимів лікування може допомогти (існують певні докази користі когнітивних освітніх стратегій, електронного моніторингу зворотного зв'язку та підтримки медсестрами, які спеціалізуються на цих питаннях).

Вакцинація проти грипу

Щорічна вакцинація проти грипу може поліпшити профілактику гострого ІМ у пацієнтів з ХКС [175, 176], змінити прогноз СН [177] та знизити серцево-судинну смертність у дорослих віком ≥ 65 років. Отже, щорічна вакцинація проти грипу рекомендується пацієнтам з ІХС, особливо в похилому віці (табл. 18).

Фармакотерапія

Мета фармакотерапії в пацієнтів з ХКС полягає у зменшенні симптомів стенокардії та ішемії, індукованої фізичним навантаженням, та в профілактиці серцево-судинних ускладнень.

Оптимальне лікування – це лікування, яке дозволяє успішно контролювати симптоми та запобігати серцевим ускладненням, пов'язаним з ХКС [188–191] з максимальним дотриманням режиму лікування та мінімальною кількістю небажаних явищ. Проте немає універсального визначення оптимального лікування в пацієнтів з ХКС, і фармакотерапію необхідно адаптувати до характеристик та побажань кожного пацієнта [192]. Первинна фармакотерапія зазвичай представлена одним або двома антиангінальними препаратами, залежно від потреби, а також препаратами для вторинної профілактики ССЗ [193].

Бета-адреноблокатори або БКК рекомендуються як препарати вибору, хоча на сьогодні немає рандомізованих клінічних досліджень, які порівнювали б цю стратегію з альтернативною стратегією, з використанням початкового призначення

інших протиішемічних препаратів або комбінації β -адреноблокаторів та БКК [191, 195].

Протиішемічні препарати

Протиішемічні препарати довели свою користь проти симптомів, пов'язаних з ішемією міокарда, але вони не запобігають серцево-судинним ускладненням у більшості пацієнтів з ХКС.

Нітрати

Нітрати короткої дії для усунення симптомів гострої стенокардії напруження

Нітрогліцерин у формі сублінгвальних таблеток та спрею забезпечує негайне полегшення симптомів стенокардії напруження. Нітрогліцерин у формі спрею діє швидше, ніж його сублінгвальна форма [199]. Нітрогліцерин можна використовувати для профілактики перед фізичним навантаженням, яке може спровокувати напад стенокардії. Ізосорбід динітрат (5 мг сублінгвально) має дещо повільніший початок дії, ніж нітрогліцерин, через перетворення на мононітрат у печінці. Ефект ізосорбід динітрату може тривати ≤ 1 год, якщо препарат прийняти сублінгвально, або зберігатися протягом кількох годин, якщо прийняти його перорально.

Нітрати тривалої дії для профілактики нападу стенокардії

Нітрати тривалої дії (наприклад, нітрогліцерин, ізосорбід динітрат та ізосорбід мононітрат) варто розглянути як терапію другої лінії для полегшення симптомів стенокардії, якщо початкова терапія β -адреноблокаторами або недигідропіридиновими БКК протипоказана, погано переноситься або недостатня для полегшення симптомів. Якщо приймати їх протягом тривалого періоду, нітрати тривалої дії провокують толерантність із втратою ефективності, що вимагає 10–14 годинних інтервалів без нітратів або з низькою дозою нітратів [201]. Титування дози є обов'язковим для всіх форм випуску для отримання максимального контролю над симптомами в переносимій дозі. Відмінити препарат необхідно поступово і не відразу, щоб уникнути рикошетного посилення симптомів стенокардії [202]. Найпоширенішими побічними ефектами є артеріальна гіпотензія, головний біль та приливи. До протипоказань належать гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, тяжкий стеноз аортального клапана та супутнє застосування інгібіторів фосфодіестерази (наприклад силденафілу, тадалафілу або варденафілу) або ріоцигуату.

Бета-адреноблокатори

Доза β -адреноблокаторів має коригуватися для контролю ЧСС (у межах 55–60 за 1 хв) у спо-

кої [203, 204]. Відмінити препарат необхідно поступово і не відразу. Бета-адреноблокатори можна поєднувати з ДБКК для зменшення дигідропіридин-індукованої [205–208] тахікардії, але це забезпечує сумнівне зростання клінічної цінності. Необхідно дотримуватися обережності в разі комбінування β -адреноблокаторів з верапамілом або дилтіаземом через можливість погіршення перебігу СН, брадикардію та/або атріовентрикулярну блокаду. Комбінація β -адреноблокатора з нітратом послаблює рефлекторну тахікардію, спричинену останнім. Основні побічні ефекти β -адреноблокаторів – втома, депресія, брадикардія, серцева блокада, бронхоспазм, периферична вазоконстрикція, постуральна гіпотензія, імпотенція та маскування симптомів гіпоглікемії.

У окремих пацієнтів з нещодавно перенесеним ІМ та у тих, хто має СН зі зниженою ФВЛШ, застосування β -адреноблокаторів асоційоване зі значним зменшенням рівня смертності та/або частоти серцево-судинних ускладнень [209–215], але захисна користь у пацієнтів з ІХС без попереднього ІМ або СН не встановлена і за відсутності плацебоконтрольованих досліджень [216]. Проте в пацієнтів з попереднім ІМ або без, які перенесли аортокоронарне шунтування, β -адреноблокатори пов'язані з нижчим ризиком виникнення смерті та серцево-судинних ускладнень у віддалений період [219]. Інші спостережні дослідження та метааналізи розглядали користь довготривалої (> 1 року) терапії β -адреноблокаторами в пацієнтів з попереднім ІМ [216, 220–224]. Зараз досі ведеться дискусія на цю тему [225] і залишаються сумніви щодо зіставної ефективності β -адреноблокаторів та інгібіторів АПФ.

Блокатори кальцієвих каналів

У той час як БКК зменшують симптоми та ішемію міокарда, їхня здатність зменшувати основні кінцеві точки захворюваності або смертності в пацієнтів з ХКС не була продемонстрована [192, 226–228].

Недигідропіридинові препарати (блокатори кальцієвих каналів, що зменшують частоту серцевих скорочень)

Верапаміл має широкий діапазон схвалених показань, включно з усіма формами стенокардії (стенокардія напруження, вазоспастична та нестабільна стенокардія), суправентрикулярними тахікардіями та артеріальною гіпертензією. Непрямі докази вказують на безпечність, але з ризиком серцевої блокади, брадіаритмії та СН. Порівняно з метопрололом антиангінальна активність була подібною [229]. Порівняно з атенололом при артеріальній гіпертензії з ІХС, верапаміл асоціюється з меншою частотою випадків ЦД, меншою частотою

нападів стенокардії [230] та меншою фізіологічною депресією [231]. Бета-адреноблокатори в комбінації з верапамілом не рекомендуються (через ризик серцевої блокади).

Дилтіазем. Дилтіазем має вузький профіль побічних ефектів і переваги над верапамілом для лікування стенокардії напруження. Як і верапаміл, він діє шляхом розширення периферичних судин, зменшення звуження коронарних судин при навантаженні, помірного негативного інотропного ефекту та пригнічення синусового вузла. Дослідження, в яких порівнювали б дилтіазем та верапаміл, не проводилися.

У деяких вибраних пацієнтів недигідропіридинові препарати можна поєднувати з β -адреноблокаторами для лікування стенокардії. Проте в таких випадках вони мають використовуватися під ретельним контролем щодо вираженої брадикардії або ознак СН. Застосування недигідропіридинових БКК у пацієнтів з дисфункцією ЛШ не рекомендується.

Дигідропіридинові препарати

Ніфедипін тривалої дії. Цей препарат є потужним артеріальним вазодилататором з невеликою кількістю серйозних побічних ефектів. Ніфедипін тривалої дії особливо добре досліджувався у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та стенокардією, коли додавався до β -адреноблокаторів [232].

Відносних протипоказань до застосування ніфедипіну мало (тяжкий аортальний стеноз, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія або СН), і обережне комбінування з β -адреноблокаторами зазвичай є обґрунтованим та бажаним. Судинорозширювальні побічні ефекти об'єднують головний біль та набряк гомілок.

Амлодипін. Дуже тривалий період напіввиведення амлодипіну та його добра переносність роблять його ефективним антиангінальним та антигіпертензивним препаратом із застосуванням один раз на добу, ставлячи його окремо від препаратів, що приймаються двічі або тричі на добу. Побічних ефектів мало, це переважно набряк гомілок. У пацієнтів з ХКС та нормальними показниками АТ (~75 % отримують β -адреноблокатори) амлодипін у дозі 10 мг/добу зменшував необхідність реваскуляризації коронарних судин та госпіталізації з приводу стенокардії у 24-місячному дослідженні [233]. Ішемія, спричинена навантаженням, ефективніше знижується амлодипіном у дозі 5 мг з титруванням до 10 мг/добу, далі β -адреноблокатором атенололом у дозі 50 мг/добу, а їхня комбінація є навіть кращою [234]. Проте комбінація БКК та β -адреноблокатора часто використовується недостатньо, навіть у деяких дослі-

дженнях, у яких повідомляється про «оптимальне лікування» стабільної стенокардії напруження.

Івабрадин

Івабрадин є не менш ефективним, ніж атенолол або амлодипін, при лікуванні стенокардії та ішемії в пацієнтів з ХКС [235, 236]. Додавання івабрадину в дозі 7,5 мг двічі на добу до атенололу дало кращий контроль ЧСС та симптомів стенокардії [237].

У 2014 р. Європейське агентство лікарських засобів видало рекомендації щодо зниження ризику брадикардії і застосувало додатковий моніторинг до івабрадину [240]. У сукупності ці наявні сьогодні результати досліджень підтримують використання івабрадину як терапії другої лінії в пацієнтів з ХКС.

Нікорандил

Нікорандил – це нітратне похідне нікотинамідру з антиангінальними ефектами, подібними до ефектів нітратів або β -адреноблокаторів [241–244]. До побічних ефектів належать нудота, блювання і потенційно тяжкі виразкування в роті, кишечнику та на слизовій [245].

Нікорандил рекомендований до використання як терапія другої лінії в пацієнтів з ХКС.

Ранолазин

Ранолазин – це селективний інгібітор пізньої фази внутрішнього потоку натрію. До побічних ефектів належать запаморочення, нудота і запор. Окрім того, ранолазин подовжує інтервал QTc, а отже, його варто використовувати з обережністю в пацієнтів з подовженням інтервалу QT або з препаратами, які подовжують інтервал QT.

Результати досліджень свідчать про користь застосування ранолазину як терапії другої лінії в пацієнтів з ХКС та рефрактерною стенокардією, попри використання поширених антиангінальних препаратів, таких як β -адреноблокатори, БКК та/або нітрати тривалої дії. Своєю чергою, бракує доказів, які підтверджували б використання ранолазину в пацієнтів з ХКС після ПКВ з неповною реваскуляризацією.

Триметазидин

Вочевидь триметазидин має гемодинамічно нейтральний профіль побічних ефектів [252]. Триметазидин (35 мг двічі на добу) у комбінації з β -адреноблокатором (атенололом) зменшував ішемію міокарда, спричинену навантаженням, що було підтверджено Європейським агентством лікарських засобів у червні 2012 р. [253, 254]. Препарат досі протипоказаний у пацієнтів з хворобою Паркінсона та руховими порушеннями,

такими як тремор (тремтіння), м'язова ригідність, порушення ходи та синдром неспокійних ніг.

Результати досліджень підтверджують використання триметазидину як препарату другої лінії в пацієнтів з ХКС, у яких симптоми неналежащо контролюються іншими препаратами для лікування стенокардії або які ці препарати не переносять.

Запропонована покрокова стратегія терапії протиішемічними препаратами в пацієнтів ХКС, залежно від певних вихідних характеристик пацієнтів (рис. 8). Неповна відповідь або погана переносність на кожному кроці виправдовує перехід до іншого кроку. Стратегію необхідно адаптувати до характеристик та побажань кожного пацієнта, і немає необхідності дотримуватися всіх кроків, зазначених на рисунку (табл. 19).

Профілактика ускладнень

Антитромбоцитарні препарати

Активация та агрегація тромбоцитів є причиною симптоматичного коронарного тромбозу, що формує основу для використання антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ХКС, враховуючи сприятливий баланс між профілактикою ішемічних ускладнень та підвищеним ризиком кровотечі. Подвійна антитромбоцитарна терапія АСК та пероральними інгібіторами P2Y₁₂ є основою антитромбоцитарної терапії після ІМ та/або ПКВ.

АСК діє через незворотне пригнічення циклооксигенази-1 тромбоцитів, а, отже продукції тромбоксану, що зазвичай досягається постійною дозою ≥ 75 мг/доба. Шлунково-кишкові побічні ефекти АСК збільшуються у вищих дозах, і сучасний досвід підтверджує добову дозу 75–100 мг для профілактики ішемічних ускладнень у пацієнтів з ІХС, з ІМ або без в анамнезі. Оскільки пригнічен-

	Стандартна терапія	Висока ЧСС (наприклад > 80 за 1 хв)	Низька ЧСС (наприклад > 50 за 1 хв)	Дисфункція ЛШ або СН	Низький АТ
Крок 1	β -адреноблокатор або БКК *	β -адреноблокатор або недигідропіридиновий БКК	ДБКК	β -адреноблокатор	β -адреноблокатор у низькій дозі або недигідропіридиновий БКК у низькій дозі
	↓	↓	↓	↓	↓
Крок 2	β -адреноблокатор + ДБКК	β -адреноблокатор та недигідропіридиновий БКК	Нітрат тривалої дії	Додавання нітрату тривалої дії або івабрадину	Додавання низької дози нітрату тривалої дії
	↓	↓	↓	↓	↓
Крок 3	Додавання препарату 2-ї лінії	Додавання івабрадину	ДБКК + нітрат тривалої дії	Додавання іншого препарату 2-ї лінії	Додавання івабрадину, ранолазину або триметазидину
			↓		
Крок 4			Додавання івабрадину, ранолазину або триметазидину		

Рис. 8. Запропонована покрокова стратегія довготривалої протиішемічної фармакотерапії в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами та специфічними вихідними характеристиками.

* Комбінація β -адреноблокатора з ДБКК має розглядатися як перший крок; комбінація β -адреноблокатора та недигідропіридинового БКК з препаратом другої лінії може розглядатися як перший крок.

Таблиця 19

Рекомендації щодо застосування протиішемічних препаратів у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Загальні положення		
Фармакотерапія симптомних пацієнтів вимагає одного або більше препаратів для зменшення симптомів стенокардії/ішемії разом з препаратом(-ами) для профілактики ускладнень	I	C
Рекомендується інформувати пацієнтів про захворювання, чинники ризику та стратегію лікування	I	C
Рекомендується своєчасний розгляд реакції пацієнта на фармакотерапію (наприклад, 2–4 тиж після призначення препаратів) [262]	I	C
Зменшення симптомів стенокардії/ішемії*		
Нітрати короткої дії рекомендуються для негайного зменшення симптомів стенокардії напруження [195, 263]	I	B
Показана терапія першої лінії за допомогою β-адреноблокаторів та/або БКК для контролю ЧСС та симптомів [205, 264]	I	A
Якщо симптоми стенокардії не можуть успішно контролюватися за допомогою β-адреноблокаторів або БКК, варто розглянути питання про комбінацію β-адреноблокатора з ДБКК	IIa	C
Варто розглянути питання про початкову терапію першої лінії з використанням комбінації β-адреноблокатора та ДБКК [194, 198, 264]	IIa	B
Варто розглянути питання про нітрати тривалої дії як терапію другої лінії, коли початкова терапія β-адреноблокаторами та/або недигідропіридиновими БКК протипоказана, погано переноситься або недостатньо зменшує симптоми стенокардії [200, 201]	IIa	B
У разі призначення нітратів тривалої дії треба враховувати періоди без нітратів або з низькою дозою нітратів для зменшення толерантності [201]	IIa	B
Варто розглянути питання про нікорандил [241–244, 246], ранолазин [248, 265], івабрадин [235–237] або триметазидин [252, 255] як терапію другої лінії для зменшення частоти нападів стенокардії та поліпшення толерантності до фізичного навантаження у осіб, які не можуть його переносити, мають протипоказання до використання β-адреноблокаторів, БКК або нітратів тривалої дії, або в яких симптоми неналежно контролюються цими препаратами	IIa	B
У осіб з вихідною низькою ЧСС та низьким рівнем АТ, ранолазин або триметазидин можуть розглядатися як препарат першої лінії для зменшення симптомів стенокардії та поліпшення толерантності до фізичного навантаження	IIb	C
У вибраних пацієнтів можна розглянути питання про комбінацію β-адреноблокаторів або БКК з препаратами другої лінії (ранолазин, нікорандил, івабрадин та триметазидин) для терапії першої лінії, залежно від ЧСС, рівня АТ та переносності [198]	IIb	B
Нітрати не рекомендуються в пацієнтів з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією [266] або в разі супутнього застосування інгібіторів фосфодієстерази [267]	III	B

* Немає доказів користі для прогнозу.

ня циклооксигенази-1 за допомогою АСК є стабільним та прогнозованим у пацієнтів, які дотримуються призначеного лікування, немає необхідності аналізувати функцію тромбоцитів для моніторингу індивідуальної реакції [271].

Інгібітори P2Y₁₂ здатні блокувати рецептори P2Y₁₂ тромбоцитів, які відіграють ключову роль у активації тромбоцитів і посиленні формування артеріального тромбозу. Клопідогрель і прасугрель

є тієнопіридиновими неактивними формами препаратів, що незворотно блокують P2Y₁₂ завдяки дії активних метаболітів. Тикагрелор є інгібітором рецепторів P2Y₁₂, що зворотно зв'язується з ними і не вимагає метаболічної активації.

Прасугрель має більш швидкий, більш прогнозований та в середньому вищий антитромбоцитарний ефект порівняно з клопідогрелем, і він не сприйнятливий до лікарських взаємодій або ефек-

ту варіантів втрати функції СУР2С19. Прасугрель володіє більшою ефективністю, ніж клопідогрель, у пацієнтів з ГКС, що підлягають ПКВ та отримують АСК, але не в пацієнтів з ГКС, яких лікують лише за допомогою фармакотерапії [276, 277]. Прасугрель пов'язується з більшою частотою не-летальних та летальних кровотеч, ніж клопідогрель, у пацієнтів з ГКС, які підлягають ПКВ, спричиняючи безсумнівну шкоду в пацієнтів з ішемічним інсультом в анамнезі та відсутність очевидної користі в пацієнтів віком > 75 років або з масою тіла < 60 кг [276].

Тикагрелор має найбільш прогнозований та стабільно високий рівень пригнічення P2Y₁₂ під час підтримувальної терапії в пацієнтів, які дотримуються призначеного лікування [219], а також він має швидший та більш прогнозований початок дії порівняно з клопідогрелем. Тикагрелор як монотерапія вочевидь має ефективність та безпечність, подібну до монотерапії АСК у пацієнтів з ПКВ в анамнезі [281].

Оптимальний час призначення інгібіторів P2Y₁₂ перед коронарографією та можливим ПКВ у пацієнтів з ХКС невідомий, але зростання кількості маніпуляцій через променеву артерію та клінічний досвід дозволяють розглядати попереднє використання клопідогрелю в пацієнтів, які мають вищу ймовірність потреби у ПКВ [284]. Обмежені фармакодинамічні дослідження підтверджують незатверджене використання прасугрелю або тикагрелору в стабільних пацієнтів, які підлягають плановому проведенню ПКВ і мають високий ризик тромбозу стента, але баланс співвідношення безпечність/ефективність такого підходу порівняно з клопідогрелем досі не встановлений [288].

Після ПКВ з приводу стабільної стенокардії 6-місячна ПАТТ дозволяє досягнути оптимального балансу ефективності та безпечності в більшості пацієнтів [284].

Передчасне припинення застосування інгібітора P2Y₁₂ пов'язується з підвищеним ризиком виникнення тромбозу стента та не рекомендується [284]. Проте коротша тривалість ПАТТ може розглядатися в пацієнтів з високим ризиком кровотеч, що загрожують життю, з огляду на дуже низький ризик тромбозу стента через 1–3 міс [284].

Антикоагулянти та синусовий ритм

Антикоагулянти пригнічують дію та/або утворення тромбіну, що відіграє головну роль у коагуляції та активації тромбоцитів. Отже, було продемонстровано, що антикоагулянти зменшують ризик артеріальних тромботичних ускладнень. Краща ефективність та безпечність ПАТТ порівняно з АСК та антикоагулянтом для профілактики

тромбозу стента призводить до того, що після ПКВ перевага віддається ПАТТ [284].

Комбінування антитромбоцитарної терапії та стандартних доз антикоагулянтів варфарину або апіксабану для вторинної профілактики після ГКС пов'язувалося з несприятливим балансом ефективності та кровотеч [294, 295]. Проте в нещодавно проведених дослідженнях знову виникла зацікавленість комбінаціями низьких доз антикоагулянтів та антитромбоцитарної терапії.

Ривароксабан є інгібітором фактора Ха, що досліджувався в низькій дозі 2,5 мг двічі на добу в кількох популяціях пацієнтів із синусовим ритмом, і ця доза становила чверть стандартної дози, що використовується для антикоагуляції в пацієнтів з ФП. У дослідженні COMPASS (Дослідження серцево-судинних наслідків у людей, які використовують антикоагулянти у схемах лікування) порівнювали той самий режим у комбінації з АСК та монотерапію АСК, а також ривароксабан у дозі 5 мг двічі на добу як монотерапію у пацієнтів з ХКС або захворюванням периферичних артерій (ЗПА), і було продемонстровано зниження частоти ішемічних ускладнень на тлі зростання ризику переважно нелетальних кровотеч [297].

Антикоагулянти та фібриляція передсердь

Антикоагулянтна терапія рекомендується у пацієнтів з ФП та ХКС для зменшення частоти ішемічного інсульту та інших ішемічних ускладнень. Антикоагулянти в пацієнтів з ФП продемонстрували кращу ефективність, ніж монотерапія АСК або ПАТТ на основі клопідогрелю для профілактики інсульту, а отже, вони рекомендовані для цього показання [299]. Коли пероральний антикоагулянт призначають пацієнту з ФП, який не має протипоказань до лікування пероральним антикоагулянтом, не антагоністом вітаміну К (НОАК; апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан), рекомендується віддати перевагу НОАК, а не антагоністу вітаміну К (АВК) [299].

Комбінування антикоагулянта та анти-тромбоцитарної терапії після перкутанного коронарного втручання в пацієнтів з фібриляцією передсердь або іншим показанням до застосування пероральних антикоагулянтів

На сьогодні жодне дослідження не було сконцентроване на пацієнтах з ХКС та ФП, які підлягають ПКВ, і клінічні рішення мають базуватися на клінічних дослідженнях за участю великої кількості пацієнтів з ГКС. Для ведення пацієнтів перед проведенням процедури рекомендується уникати припинення застосування АВК, якщо можливо, в той час як рекомендовано припинити терапію НОАК протягом 12–48 год перед плановою ПКВ, залежно від функції нирок та конкретного режиму

застосування НОАК [300]. Доступ через промене-ву артерію є бажанішим, паралельно із застосуванням нефракціонованих гепаринів під час процедури або у стандартній дозі (70–100 Од/кг), або в пацієнтів, яким продовжують вводити АВК, у нижчій дозі 30–50 Од/кг [300].

Рекомендується попереднє лікування за допомогою АСК у дозі 75–100 мг на добу, і рекомендується віддавати перевагу клопідогрелю (навантажувальна доза 300–600 мг, якщо не проводиться довготривала підтримувальна терапія) над прасугрелем або тикагрелором [300]. У пацієнтів, які отримують АВК та АСК і клопідогрель після ПКВ, міжнародне нормалізоване відношення має бути в діапазоні 2,0–2,5, з досягненням довшого часу в терапевтичному діапазоні (> 70 %) [300].

Загалом, якщо ризик тромбозу переважає над ризиком кровотечі, рекомендується потрійна терапія (пероральний антикоагулянт (ПАК), АСК та клопідогрель) протягом ≥ 1 міс, щоб охопити період, коли тромбоз стента вважається вищим, ніж ризик кровотечі [300, 301]. На сьогодні існують обмежені докази на підтвердження використання ПАК з тикагрелором або прасугрелем як подвійної терапії після ПКВ як альтернативи потрійній терапії [300, 301].

Тривала комбінована терапія в пацієнтів з фібриляцією передсердь або іншим показанням до антикоагулянтної терапії

Монотерапія ПАК загалом рекомендується протягом 6–12 міс після ПКВ у пацієнтів з ФП, оскільки бракує специфічних даних на підтримку тривалого лікування ПАК та одним антитромбоцитарним препаратом; проте в дуже виняткових випадках з високим ризиком ішемії можна розглянути питання про подвійну терапію ПАК та АСК або клопідогрелем [300].

Інгібітори протонної помпи

Інгібітори протонної помпи знижують ризик шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів, які отримують антитромбоцитарні препарати і можуть бути корисним додатковим лікуванням для поліпшення безпечності [275]. Довготривале використання інгібіторів протонної помпи пов'язується з гіпомагніємією, але роль моніторингу рівнів магнію в сироватці крові сумнівна. Інгібітори протонної помпи, що пригнічують СУР2С19, зокрема омепразол та езомепразол, можуть послаблювати фармакодинамічну відповідь на клопідогрель. Хоча і не було продемонстровано вплив на ризик ішемічних явищ або тромбозу стента, одночасне застосування омепразолу або езомепразолу з клопідогрелем зазвичай не рекомендується.

Кардіохірургія та антиромботична терапія

АСК зазвичай треба продовжувати використовувати в пацієнтів з ХКС, які підлягають плановому проведенню операції на серці, а інші антиромботичні препарати треба відмінити в проміжки часу, залежно від тривалості дії та показання (прасугрель відмінюють ≥ 7 днів до втручання; клопідогрель ≥ 5 днів до втручання; тикагрелор ≥ 3 днів до втручання; а ривароксабан, апіксабан, едоксабан та дабігатран – за 1–2 дні до втручання, залежно від дози та функції нирок).

Повернення до АСК після аортокоронарного шунтування може поліпшити прохідність імплантату [302]. Роль ПАТТ або подвійної терапії АСК та ривароксабаном після аортокоронарного шунтування невідома, оскільки бракує великих проспективних досліджень. Проте результати рандомізованих клінічних досліджень вказують на кращу прохідність імплантатів у разі застосування ПАТТ, порівняно з монотерапією АСК [284, 303, 304].

Некардіальні хірургічні втручання та антиромботична терапія

Некардіальні хірургічні втручання пов'язані з підвищеним ризиком ІМ. Після ПКВ, якщо це можливо, рекомендується відкласти заплановані операції, доки не буде завершено рекомендований курс ПАТТ.

Зазвичай це означатиме відтермінування операції на період до 6 міс після ПКВ, але багатопрофільна команда, до складу якої входить інтервенційний кардіолог, може розглядати операцію в період 3–6 міс, якщо є клінічні показання. У разі більшості операцій треба продовжувати використання АСК (табл. 20), оскільки користь переважає над ризиком кровотечі, але винятком можуть бути процедури, пов'язані з надзвичайно високим ризиком кровотечі (внутрішньочерепні втручання, трансуретральна простатектомія, внутрішньоочні втручання тощо) [284].

Статини та інші ліпідознижувальні препарати

Пацієнти зі встановленим діагнозом ІХС належать до групи дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень, і у них варто розглянути питання про застосування статинів, незалежно від рівня ХС ЛПНЩ. Мета лікування полягає в зниженні ХС ЛПНЩ до $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) або принаймні знизити цей показ-

Таблиця 20

Рекомендації щодо профілактики ускладнень (I)

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Антитромботична терапія в пацієнтів з ХКС та синусовим ритмом		
АСК у дозі 75–100 мг на добу рекомендується в пацієнтів з попереднім ІМ або реваскуляризацією [270]	I	A
Клопідогрель у дозі 75 мг рекомендується як альтернатива АСК у пацієнтів з непереносністю АСК [273]	I	B
Клопідогрель у дозі 75 мг може розглядатися замість АСК у симптомних або безсимптомних пацієнтів із ЗПА, або з ішемічним інсультом, або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі [273]	IIb	B
АСК у дозі 75–100 мг на добу може розглядатися в пацієнтів без ІМ або реваскуляризації в анамнезі, але з очевидними доказами ІХС за результатами візуалізаційного обстеження	IIb	C
Додавання другого антитромботичного препарату до АСК для довготривалої вторинної профілактики варто розглядати в пацієнтів з високим ризиком ішемічних ускладнень ³ та без високого ризику кровотечі ⁴ (табл. 21 для отримання інформації про можливі варіанти) [289, 296, 297, 307]	IIa	A
Додавання другого антитромботичного препарату до АСК для довготривалої вторинної профілактики можна розглядати в пацієнтів з принаймні помірно підвищеним ризиком ішемічних ускладнень ³ та без високого ризику кровотечі ⁴ (див. табл. 21 для отримання інформації про можливі варіанти) [289, 296, 297, 307]	IIb	A
Антитромботична терапія в пацієнтів з ХКС та синусовим ритмом після ПКВ		
АСК у дозі 75–100 мг на добу рекомендується після стентування [284]	I	A
Клопідогрель у дозі 75 мг на добу після належної навантажувальної дози (наприклад 600 мг або > 5 днів підтримувальної терапії) рекомендується додатково до АСК протягом 6 міс після стентування коронарних судин, незалежно від типу стента, за винятком випадків, коли показана менша тривалість (1–3 міс через ризик кровотечі, яка загрожує життю) [284]	I	A
Клопідогрель у дозі 75 мг на добу після належної навантажувальної дози (наприклад 600 мг або > 5 днів підтримувальної терапії) варто розглянути на період 3 міс у пацієнтів з вищим ризиком кровотеч, що загрожують життю [284]	IIa	A
Клопідогрель у дозі 75 мг на добу після належної навантажувальної дози (наприклад, 600 мг або > 5 днів підтримувальної терапії) варто розглянути на період 1 міс у пацієнтів з дуже високим ризиком кровотеч, що загрожують життю [284]	IIb	C
Прасургель або тикагрелор може розглядатися принаймні як початкова терапія у специфічних ситуаціях з високим ризиком планового стентування (наприклад, субоптимальне встановлення стента або інші характеристики процедури, пов'язані з високим ризиком тромбозу стента, складністю анатомії головного стовбура ЛКА або полісудинним стентуванням) або якщо ПАТТ не можна використовувати через непереносність АСК	IIb	C
Антитромботична терапія в пацієнтів з ХКС та ФП		
Коли застосування пероральних антикоагулянтів розпочинається в пацієнтів з ФП, які не мають протипоказань до застосування НОАК ⁶ , рекомендується віддавати перевагу НОАК, а не АВК [299–301, 308–311]	I	A
Довготривала терапія ПАК (НОАК або АВК з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %) рекомендується в пацієнтів з ФП та балом за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc ⁷ ≥ 2 у чоловіків та ≥ 3 у жінок [299]	I	A
Питання про довготривалу терапію ПАК (НОАК або АВК з часом у терапевтичному діапазоні > 70 %) варто розглянути в пацієнтів з ФП та балом за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc ⁷ 1 у чоловіків та 2 у жінок [299]	IIa	B
АСК у дозі 75–100 мг на добу (або клопідогрель у дозі 75 мг на добу) може розглядатися додатково до довготривалої терапії ПАК у пацієнтів з ФП, анамнезом ІМ та високим ризиком рецидиву ішемічних ускладнень ³ , які не мають високого ризику кровотечі ⁴ [295, 297, 299]	IIb	B

Таблиця 20. Продовження

Антитромботична терапія в пацієнтів після ПКВ з ФП або іншим показанням до застосування ПАК		
Рекомендується застосовувати АСК і клопідогрель перед процедурою в пацієнтів, які підлягають імплантуванню стента в коронарну судину	I	C
У пацієнтів, які не мають протипоказань до застосування НОАК, рекомендується віддавати перевагу НОАК (апіксабан 5 мг двічі на добу, дабігатран 150 мг двічі на добу, едоксабан 60 мг один раз на добу або ривароксабан 20 мг один раз на добу) ⁶ , а не АВК у комбінації з антитромбоцитарною терапією [300, 301, 308, 310, 311]	I	A
Якщо застосовується ривароксабан і ймовірність високого ризику ⁴ кровотечі переважає над ймовірністю тромбозу стента ⁸ або ішемічного інсульту ⁷ , варто розглянути питання про те, щоб віддати перевагу ривароксабану в дозі 15 мг один раз на добу, а не ривароксабану в дозі 20 мг на добу, на період супутньої моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії [300, 301, 308, 310]	IIa	B
Якщо застосовується дабігатран і ймовірність високого ризику ⁴ кровотечі переважає над ймовірністю тромбозу стента ⁸ або ішемічного інсульту ⁷ , варто розглянути питання про те, щоб віддати перевагу дабігатрану в дозі 110 мг двічі на добу, а не дабігатрану в дозі 150 мг двічі на добу, на період супутньої моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії [300, 301, 308]	IIa	B
Після неускладненої процедури ПКВ варто розглянути питання про раннє припинення (≤ 1 тиж) терапії АСК, якщо ризик тромбозу стента ⁸ низький або якщо ймовірність ризику кровотечі переважає над ймовірністю ризику тромбозу стента ⁸ , незалежно від типу використовуваного стента [301, 308–310]	IIa	B
Варто розглянути питання про потрібну терапію АСК, клопідогрелем та ПАК протягом ≥ 1 міс, якщо ризик тромбозу стента переважає над ризиком кровотечі, із загальною тривалістю (≤ 6 міс), що визначається згідно з оцінкою цих ризиків та чітко зазначається під час виписування з лікарні	IIa	C
У пацієнтів з показанням до застосування АВК у комбінації з АСК та/або клопідогрелем треба ретельно регулювати інтенсивність дозування АВК з цільовим рівнем міжнародного нормалізованого відношення в діапазоні 2,0–2,5 і з часом у терапевтичному діапазоні $> 70\%$ [300, 301, 308–310]	IIa	B
Можна розглянути питання про подвійну терапію ПАК та тикагрелором або прасугрелем як альтернативу потрібній терапії ПАК, АСК та клопідогрелем у пацієнтів з помірним або високим ризиком тромбозу стента ⁸ , незалежно від типу використовуваного стента	IIb	C
Застосування тикагрелору або прасугрелю не рекомендується як частина потрібної антитромбоцитарної терапії АСК та ПАК	III	C
Застосування інгібіторів протонної помпи		
Однчасне застосування інгібіторів протонної помпи рекомендується в пацієнтів, які отримують монотерапію АСК, ПАТТ або монотерапію ПАК і мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі [284]	I	A

¹ Клас рекомендацій. ² Рівень доказів.

³ Дифузна полісудинна ІХС принаймні з однією з таких характеристик: ЦД, що вимагає прийому препаратів, рецидивний ІМ, ЗПА або хронічна хвороба нирок (ХХН) з розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) 15–59 мл/(хв · 1,73 м²).

⁴ Внутрішньочерепний крововилив або ішемічний інсульт в анамнезі, інша внутрішньочерепна патологія в анамнезі, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або анемія через можливу шлунково-кишкову крововтрату, інша патологія ШКТ, пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі, печінкова недостатність, геморагічний діатез або коагулопатія, старечий вік або виснаження, або ниркова недостатність, що вимагає діалізу або з показником ШКФ < 15 мл/(хв · 1,73 м²).

⁵ Принаймні одне з переліченого: полісудинна/дифузна ІХС, ЦД, що вимагає прийому препаратів, рецидивний ІМ, ЗПА, СН або ХХН з ШКФ 15–59 мл/(хв · 1,73 м²).

⁶ Див. коротку характеристику лікарського засобу для отримання інформації про знижену дозу або протипоказання до застосування кожного НОАК у пацієнтів з ХХН, масою тіла < 60 кг, віком > 75 –80 років та/або лікарськими взаємодіями.

⁷ Застійна СН, артеріальна гіпертензія, вік > 75 років (2 бали), ЦД, інсульт/транзиторна ішемічна атака/емболія в анамнезі (2 бали), ураження судин (ІХС, підтверджена за допомогою візуалізаційного обстеження або ангіографії [312], ІМ в анамнезі, ЗПА або бляшка в аорті), вік 65–74 роки та жіноча стать.

⁸ Ризик тромбозу стента охоплює ризик виникнення тромбозу та ризик смерті після тромбозу стента, і ці обидва ускладнення пов'язані з анатомічними, процедурними та клінічними характеристиками. Чинники ризику в пацієнтів з ХКС об'єднують стентування головного стовбура ЛКА, проксимального відділу ПМШГ ЛКА або останньої прохідної артерії; субоптимальне встановлення стента; довжину стента > 60 мм; ЦД; ХХН; біфуркацію з імплантацією двох стентів; лікування хронічної тотальної оклюзії; та попередній тромбоз стента за належної антитромботичної терапії.

Таблиця 21

Види подвійної антитромботичної терапії в комбінації з АСК у дозі 75–100 мг на добу в пацієнтів з високим ¹ або помірним ² ризиком ішемічних ускладнень, які не мають високого ризику кровотечі ³

Препарат	Доза препарату	Показання	Додаткові застереження	Джерело
Клопідогрель	75 мг один раз на добу	Після перенесеного ІМ у пацієнтів, які переносять ПАТТ, протягом 1 року		289, 290
Прасугрель	10 мг один раз на добу або 5 мг один раз на добу; якщо маса тіла < 60 кг або вік > 75 років	Після процедури ПКВ з приводу ІМ у пацієнтів, які переносять ПАТТ, протягом 1 року	Вік > 75 років	289, 290, 313
Ривароксабан	2, 5 мг двічі на добу	Після ІМ, перенесеного > 1 року тому, або полісудинної ІХС	Кліренс креатиніну 15–29 мл/хв	297
Тикагрелор	60 мг двічі на добу	Після перенесеного ІМ у пацієнтів, які переносять ПАТТ, протягом 1 року		291–293, 307, 314

Варіанти лікування представлені в алфавітному порядку. ¹ Високий ризик ішемічних ускладнень визначається як дифузна полісудинна ІХС принаймні з однією з таких характеристик: ЦД, що вимагає прийому препаратів, рецидивний ІМ, ЗПА або ХХН з ШКФ 15–59 мл/(хв · 1,73 м²). ² Помірно підвищений ризик ішемічних ускладнень визначається як принаймні одне з переліченого: полісудинна/дифузна ІХС, ЦД, що вимагає прийому препаратів, рецидивний ІМ, ЗПА, СН або ХХН з ШКФ 15–59 мл/(хв · 1,73 м²). ³ Високий ризик кровотечі визначається як внутрішньочерепний крововилив або ішемічний інсульт в анамнезі, інша внутрішньочерепна патологія в анамнезі, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або анемія через можливу шлунково-кишкову кровотрату, інша патологія ШКТ, пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі, печінкова недостатність, геморагічний діатез або коагулопатія, старечий вік або виснаження, або ниркова недостатність, що вимагає діалізу або з показником ШКФ < 15 мл/(хв · 1,73 м²).

ник на 50 %, якщо вихідний рівень ХС ЛПНЩ становить 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл). Якщо цього рівня неможливо досягнути, було продемонстровано, що додавання езетимібу знижує рівень холестерину та частоту серцево-судинних ускладнень у пацієнтів після ГКС, а також у пацієнтів з ЦД [316], без додаткового впливу на смертність [317]. Дослідження, опубліковані з 2015 р., продемонстрували, що інгібітори пропротеїнконвертази 9-го субтилізін-кексинового типу (PCSK9) – еволюмаб [320] та алірокумаб [321–322] – є дуже ефективними щодо стабільного зниження рівня холестерину, ХС ЛПНЩ до < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл). У дослідженнях ці препарати продемонстрували зниження частоти серцево-судинних та переважно ішемічних ускладнень, з незначним впливом на смертність або взагалі без впливу [324].

Для пацієнтів, які підлягають ПКВ, було продемонстровано, що високі дози аторвастатину знижують частоту перипроцедурних ускладнень у пацієнтів, які раніше ніколи не приймали статини, та в пацієнтів, які постійно їх приймають [327].

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Інгібітори АПФ можуть знижувати частоту виникнення смерті, ІМ, інсульту та СН серед пацієнтів з дисфункцією ЛШ [328–330], попереднім ураженням судин [331–333] та ЦД високого ризику [334].

Рекомендується розглянути питання про застосування інгібіторів АПФ (або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) у разі непереносності) для лікування пацієнтів з ХКС та супутньою артеріальною гіпертензією, ФВЛШ ≤ 40 %, ЦД або ХХН, якщо вони не протипоказані (наприклад у разі тяжкого порушення функції нирок, гіперкаліємії тощо).

У пацієнтів із СН (ФВЛШ ≤ 35 %), у яких симптоми зберігаються попри оптимальне лікування інгібітором АПФ, β-адреноблокатором та антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), рекомендується сакубітріл/валсартан для заміщення інгібітора АПФ з метою подальшого зниження ризику госпіталізації та смерті через СН у амбулаторних пацієнтів [337].

Блокування альдостерону спіронолактоном або еплереноном рекомендується в пацієнтів після перенесеного ІМ, які вже отримують терапевтичні

Таблиця 22

Рекомендації щодо профілактики ускладнень (II)

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Ліпідознижувальні препарати		
Статини рекомендуються всім пацієнтам з ХКС* [341, 342]	I	A
Якщо цільові значення не були* досягнуті в пацієнта за допомогою максимально переносимої дози статину, рекомендується комбінація з езетимібом [317, 320]	I	B
Ліпідознижувальні препарати: для пацієнтів з дуже високим ризиком, які не досягли мети* з максимальною переносимою дозою статину та езетимібу, рекомендується комбінація з інгібітором PCSK9 [320, 323]	I	A
Інгібітори АПФ		
Інгібітори АПФ (або БРА) рекомендуються, якщо в пацієнта є інша патологія (наприклад СН, артеріальна гіпертензія або ЦД) [328–330]	I	A
Варто розглянути питання про застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з ХКС з дуже високим ризиком серцево-судинних ускладнень [331, 332, 335, 336]	IIa	A
Інші препарати		
Бета-адреноблокатори рекомендуються пацієнтам з дисфункцією ЛШ або систолічною СН [211, 212, 214]	I	A
У пацієнтів з перенесеним ІМ з елевацією сегмента ST варто розглянути довготривалу пероральну терапію β-адреноблокатором [213, 220–222, 225, 343]	IIa	B

* Цілі лікування представлені в Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства атеросклерозу для ведення пацієнтів з дисліпідемією [315].

дозі інгібітора АПФ та β-адреноблокатора, мають ФВЛШ $\leq 35\%$ та страждають на ЦД або СН [338, 339]. Треба дотримуватися обережності в разі призначення АМР пацієнтам з порушенням функції нирок (ШКФ < 45 мл/(хв · 1,73 м²)) та пацієнтам з рівнями калію в сироватці крові $\geq 5,0$ ммоль/л [340].

Замісна гормональна терапія

Результати великих рандомізованих досліджень показують, що замісна гормональна терапія не дає жодної прогностичної користі та збільшує ризик виникнення ССЗ у жінок віком понад 60 років [344].

Реваскуляризація

У пацієнтів з ХКС оптимальна фармакотерапія є ключовим моментом у зменшенні симптомів, призупиненні прогресування атеросклерозу та профілактиці атеротромботичних ускладнень. Реваскуляризація міокарда відіграє центральну роль у веденні пацієнтів з ХКС додатково до фармакотерапії, але завжди як доповнення до

фармакотерапії, не витісняючи її. Двома цілями реваскуляризації є полегшення симптомів у пацієнтів зі стенокардією та/або поліпшення прогнозу (рис. 9).

**ПАЦІЄНТИ З ПЕРВИННОЮ
СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ
АБО ЗНИЖЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

ІХС є найпоширенішою причиною СН в Європі, і майже всі докази з досліджень на користь рекомендацій із ведення пацієнтів базуються на дослідженні, проведеному в пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією.

Патофізіологічний механізм спричиняє систолічну дисфункцію через ушкодження міокарда та ішемію, і більшість пацієнтів із симптоматичною СН мають знижену ФВЛШ ($< 40\%$), хоча пацієнти з ХКС також можуть мати симптоматичну СН та збережену ФВЛШ ($\geq 50\%$).

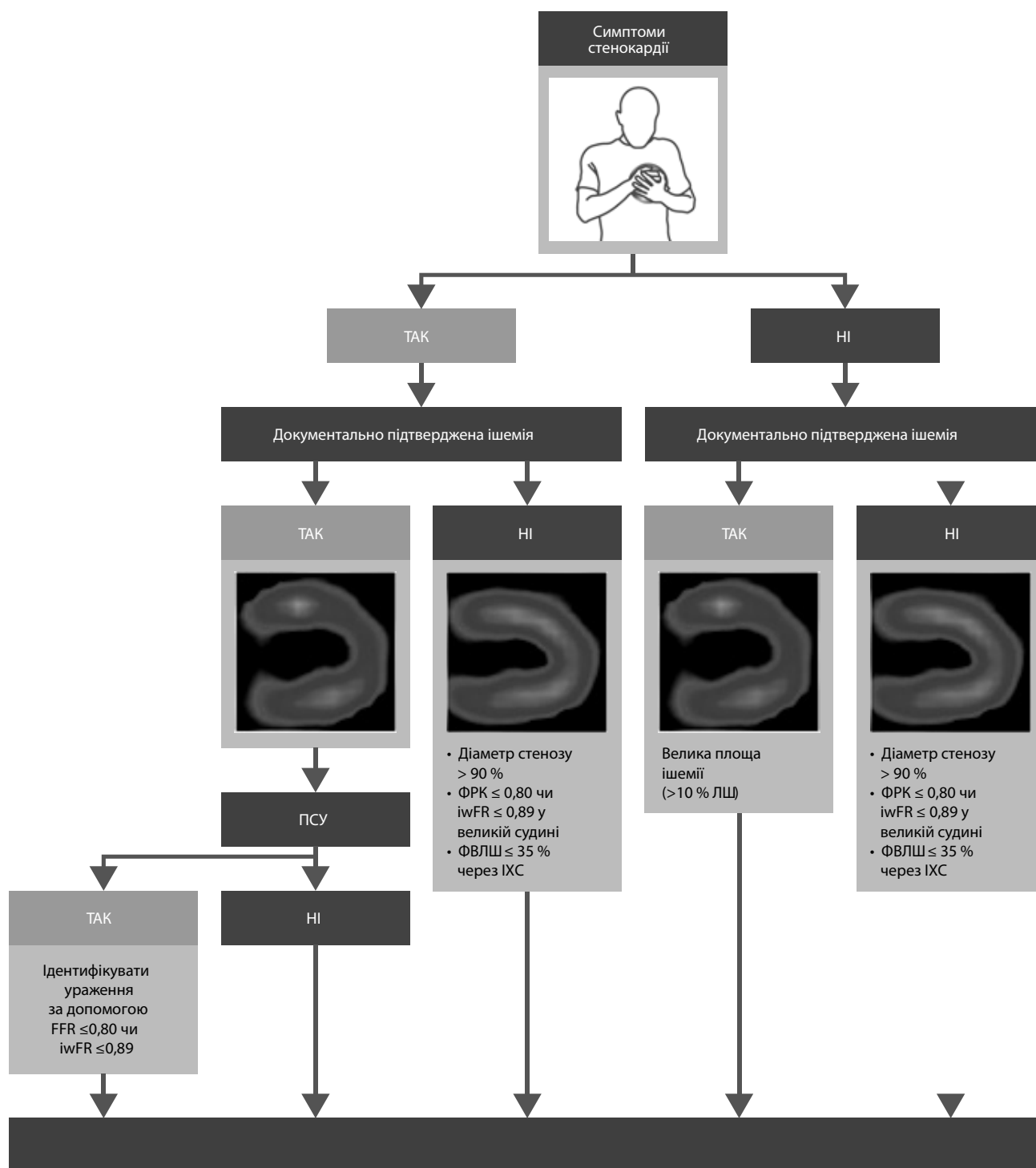
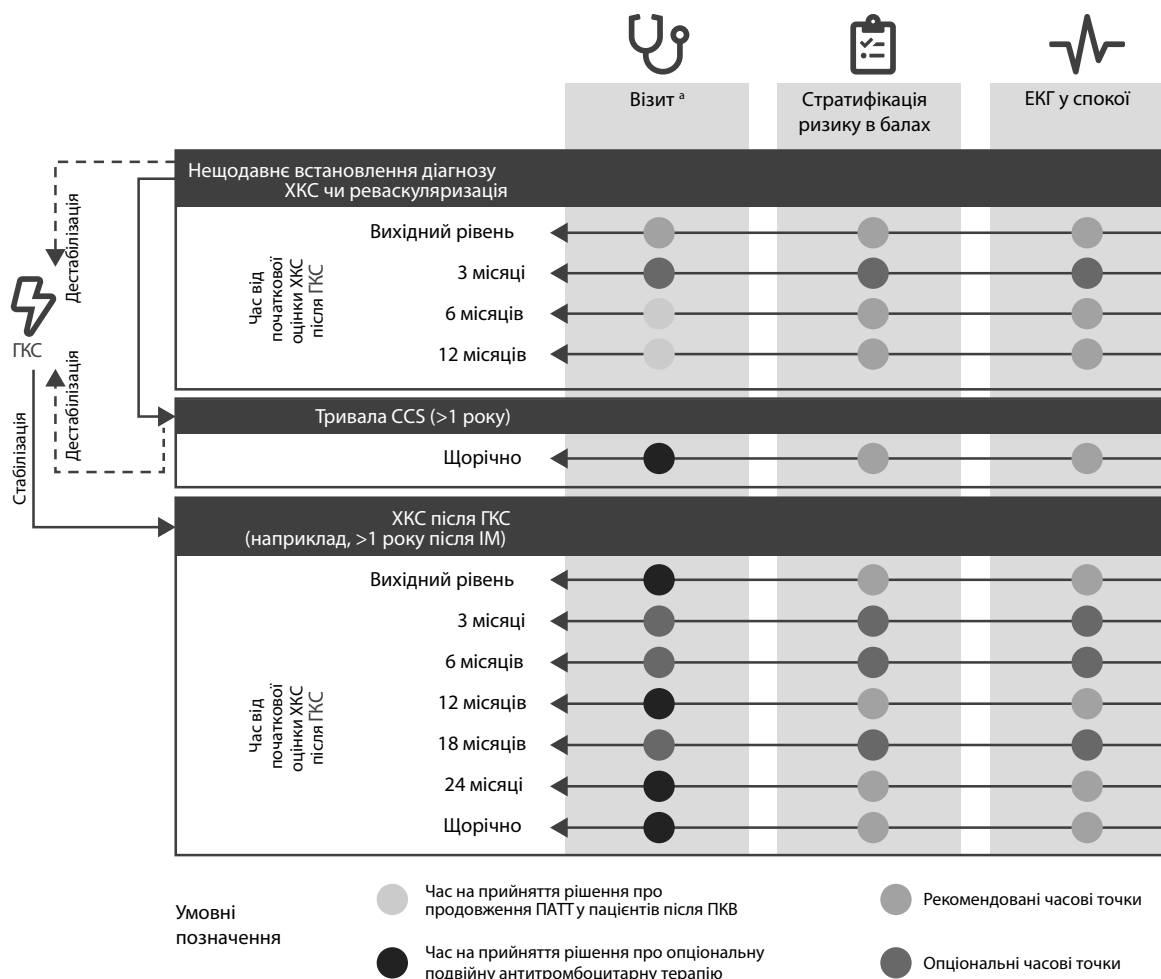


Рис. 9. Дерево пошуку рішень для пацієнтів, які проходять інвазивну коронарну ангіографію. Рішення про ревазуляризацію шляхом перкутанного коронарного втручання або аортокоронарного шунтування базується на клінічних виявах (симптоми є або немає) та попередньому документальному підтвердженні ішемії (симптоми є або немає). За відсутності попереднього документального підтвердження ішемії показання до ревазуляризації залежить від інвазивної оцінки ступеня тяжкості стенозу або прогностичних показань. Пацієнти без симптомів та ішемії об'єднують кандидатів на транскатетерну імплантацію аортального клапана, втручання на клапанах та інші операції. ПСУ – полісудинне ураження.



^акардіолог, лікар-терапевт, лікар загальної практики чи медсестра, що спеціалізується на проблемах серцево-судинної системи



Ехокардіографія у спокої

В ранньому періоді (наприклад, через 1-3 місяці) після ревазуляризації для подальшого посилання на цей результат та/або періодично (наприклад, через 1 рік, якщо попередні результати були з відхиленнями та/або кожні 3-5 років) для оцінки функції ЛШ, статусу клапанів та гемодинамічного статусу.



Стрес-тест для ішемії, що індукується

За необхідності, для виявлення змін у рівні симптомів та/або у ранньому періоді (наприклад, через 1-3 місяці) після ревазуляризації для подальшого посилання на цей результат та/або періодично (наприклад, кожні 3-5 років) для повторної оцінки ішемії.



Інвазивна коронарографія

За необхідності, для пацієнтів у групі високого ризику на основі неінвазивного обстеження на ішемію чи тяжких симптомів стенокардії (наприклад, ХКС класу 3-4). Не рекомендується винятково для стратифікації ризику.

Рис. 10. Запропонований алгоритм згідно з типами пацієнтів, які зазвичай трапляються в амбулаторних поліклініках, що займаються лікуванням хворих із гострими коронарними синдромами. Частота подальшого спостереження може змінюватися залежно від думки лікаря. ^а Кардіолог, лікар-терапевт, лікар загальної практики або медсестра, що спеціалізується на проблемах серцево-судинної системи.

Таблиця 23

Загальні рекомендації щодо ведення пацієнтів із хронічними коронарними синдромами і симптоматичною серцевою недостатністю на тлі ішемічної кардіоміопатії та систолічної дисфункції лівого шлуночка

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Терапія діуретиками рекомендується в симптомних пацієнтів з ознаками легеневого або системного застою для зменшення симптомів СН [359, 360]	I	B
Бета-адреноблокатори рекомендуються як обов'язковий компонент лікування через їхню ефективність для полегшення симптомів стенокардії і зменшення захворюваності та смертності в пацієнтів із СН [214, 361–367]	I	A
Терапія інгібіторами АПФ рекомендується в пацієнтів із симптоматичною СН або безсимптомною дисфункцією ЛШ після ІМ, для полегшення симптомів та зменшення захворюваності й смертності [333, 368]	I	A
БРА рекомендуються як альтернатива в пацієнтів з непереносністю інгібіторів АПФ або інгібіторів рецепторів ангіотензину-неприлізину в пацієнтів з персистентними симптомами попри оптимальну медикаментозну терапію [337, 369]	I	B
АМР рекомендуються пацієнтам, симптоми в яких зберігаються попри належне лікування інгібітором АПФ та β-адреноблокатором, для зменшення захворюваності та смертності [360, 370]	I	A
Варто розглянути питання про пероральні нітрати короткої дії або кризьшкірні нітрати (ефективне антиангінальне лікування, безпечне при СН) [371]	IIa	A
Варто розглянути застосування івабрадину в пацієнтів із синусовим ритмом, ФВЛШ ≤ 35 % та ЧСС > 70 за 1 хв у спокої, у яких симптоми зберігаються попри належне лікування β-адреноблокатором, інгібітором АПФ і АМР, для зниження захворюваності та смертності [238, 372, 373]	IIa	B
Амлодипін можна розглядати для зменшення симптомів стенокардії в пацієнтів із СН, які не переносять β-адреноблокатори, і він визнаний безпечним у пацієнтів із СН [374, 375]	IIb	B
Щодо пристроїв, супутньої патології та реваскуляризації		
У пацієнтів із СН та брадикардією з атріовентрикулярною блокадою високого ступеня, яким необхідний штучний водій ритму, рекомендується РСТ з водієм ритму, а не стимуляція правого шлуночка [353]	I	A
Кардіовертер-дефібрилятор, що імплантується, рекомендується пацієнтам з документально зареєстрованою шлуночковою аритмією, що спричиняє гемодинамічну нестабільність (вторинна профілактика), а також пацієнтам із симптоматичною СН та ФВЛШ ≤ 35 %, для зменшення ризику раптової смерті та загальної смертності [354, 376–382]	I	A
РСТ рекомендується для симптомних пацієнтів із СН та синусовим ритмом, з тривалістю комплексу QRS ≥ 150 мс і морфологією комплексу QRS при блокаді лівої ніжки пучка Гіса, та з ФВЛШ ≤ 35 %, попри оптимальну медикаментозну терапію для полегшення симптомів і зниження захворюваності та смертності [355, 356, 383–392]	I	A
РСТ рекомендується для симптомних пацієнтів із СН і синусовим ритмом, з тривалістю комплексів QRS 130–149 мс і морфологією комплексу QRS при блокаді лівої ніжки пучка Гіса, та з ФВЛШ ≤ 35 %, попри оптимальну медикаментозну терапію для полегшення симптомів і зниження захворюваності й смертності [355, 356, 383–392]	I	B
Рекомендується вичерпна оцінка профілю ризику та залучення багатoproфільної команди, включно з лікуванням серйозної супутньої патології, наприклад, артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, ЦД, анемії й ожиріння, а також відмова від куріння і зміна способу життя [393–396]	I	A
Реваскуляризація міокарда рекомендується, якщо стенокардія зберігається попри застосування антиангінальних препаратів [348, 357, 397]	I	A

РСТ – ресинхронізаційна серцева терапія.

ПАЦІЄНТИ З ТРИВАЛИМИ ХРОНІЧНИМИ КОРОНАРНИМИ СИНДРОМАМИ

Пацієнти зі стабілізованими симптомами протягом менше 1 року після гострого коронарного синдрому або пацієнти, яким нещодавно провели реваскуляризацію

У пацієнтів із тривалими ХКС необхідне довгочасне лікування та спостереження (рис. 10). Клінічний перебіг у пацієнтів з ХКС може ставати доброякісним у динаміці. Проте в пацієнтів з ХКС можуть розвинути різноманітні серцево-судинні ускладнення, і вони можуть підлягати проведенню терапевтичних заходів, деякі з яких безпосередньо пов'язані з ІХС, а деякі – мають терапевтичну або прогностичну взаємодію з основним захворюванням. У пацієнтів без симптомів може виникнути ризик ускладнень, а отже, оцінка статусу ризику стосується як симптомних, так і безсимптомних пацієнтів. Може проводитися періодична оцінка індивідуального ризику пацієнта (див. рис. 10).

Після реваскуляризації та/або після стабілізації ГКС (< 1 року) треба проводити моніторинг пацієнтів більш ретельно, оскільки існує вищий ризик ускладнень та оскільки відбуваються зміни фармакотерапії [45]. Отже, ми рекомендуємо принаймні два візити протягом першого року спостереження. У пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ перед реваскуляризацією або після ГКС треба розглянути питання про оцінку функції ЛШ через 8–12 тиж після втручання. Функція серця може поліпшитися завдяки таким механізмам, як відновлення після приглушення міокарда або «сплячого» міокарда після реваскуляризації [52, 53].

Своєю чергою функція серця може погіршуватися, враховуючи інші супутні ССЗ (наприклад, захворювання клапанів, інфекція або запалення, аритмія тощо). У таких випадках треба ідентифікувати та лікувати ці фактори ушкодження. Окрім цього, неінвазивна оцінка ішемії міокарда може розглядатися після реваскуляризації для заперечення залишкової ішемії або для документального підтвердження залишкової ішемії, щоб мати змогу посилатися на нього під час оцінки в динаміці.

Пацієнти, в яких минуло більше 1 року після встановлення первинного діагнозу або реваскуляризації

Для оцінювання ризику в пацієнта виправданим буде щорічне проведення оцінки спеціалістом (кардіологом, лікарем загальної практики або мед-

сестрою), навіть, якщо в пацієнта немає симптомів. Під час проведення щорічної оцінки рекомендується визначати загальний клінічний статус пацієнта та дотримання призначеного режиму лікування, а також профіль ризику (що відображається оцінкою за шкалою ризику). Лабораторні аналізи, до яких належать профіль ліпідів, показники функції нирок, загальний аналіз крові та, можливо, біомаркери, мають проводитися кожні 2 роки [45].

ЕКГ у 12 відведеннях має бути частиною кожного візиту для встановлення ЧСС та серцевого ритму, для виявлення змін, що вказують на безсимптомну ішемію/інфаркт та для визначення патологічних відхилень певних сегментів електрокардіограми (наприклад, інтервалів PR, QRS та QT). Може бути корисним оцінювати функцію ЛШ (діастолічну та систолічну), статус клапанів та розміри серця в суб'єктивно безсимптомних пацієнтів кожні 3–5 років [52, 53]. У випадках незрозумілого зниження систолічної функції ЛШ, особливо регіонально, рекомендується провести візуалізаційне обстеження анатомічної структури коронарних артерій. Також може бути корисною неінвазивна оцінка безсимптомної ішемії в суб'єктивно безсимптомних пацієнтів кожні 3–5 років, бажано з використанням стресової візуалізації.

Коронарну КТА не варто використовувати для спостереження за пацієнтами зі встановленим діагнозом ІХС, враховуючи, що її результати важливі з точки зору розуміння морфології, але вона не дає функціональної інформації щодо ішемії. Проте коронарна КТА може використовуватися для індивідуальних випадків, наприклад, для визначення прохідності шунта після аортокоронарного шунтування.

СТЕНОКАРДІЯ БЕЗ ОБСТРУКЦІЇ ЕПІКАРДІАЛЬНИХ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

У клінічній практиці часто виникають значні розходження між результатами оцінки анатомії коронарних судин, присутністю симптомів та результатами неінвазивних обстежень [13]. Ці пацієнти потребують уваги, оскільки стенокардія та необструктивне ураження пов'язуються з підвищеним ризиком ускладнень [14]. Низька діагностична результативність ІКАГ може пояснюватися присутністю: 1) стенозу з легкою або помірною ангіографічною тяжкістю, або дифузною звуження коронарних судин з недооціненою функціональною значущістю, ідентифікованою за допомогою ІКАГ; 2) розладів, що впливають на мікроцир-

Таблиця 24

Дослідження в пацієнтів з підозрою на коронарну мікросудинну стенокардію

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Варто розглянути питання про визначення РКК та/або мікроциркуляторної резистентності за допомогою провідника в пацієнтів зі стійкими симптомами, в яких при цьому коронарні артерії виглядають нормальними під час ангіографії або мають помірні стенози зі збереженим значенням iwFR/ФПК [412, 413]	IIa	B
Можна розглянути питання про внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну з ЕКГ-моніторингом під час ангіографії, якщо коронарні артерії виглядають нормальними під час ангіографії або мають помірні стенози зі збереженим значенням iwFR/ФПК, для оцінки мікросудинного вазоспазму [412, 438–440]	IIb	B
Можна розглянути питання про трансторакальну доплерографію ПМШГ ЛКА, МРТ та ПЕТ для неінвазивної оцінки РКК [430–432, 441]	IIb	B

куляцію і не можуть визначатися роздільною здатністю ангіографічної техніки; 3) динамічних стенозів епікардіальних судин, спричинених спазмом коронарних судин або інтраміокардіальними містками, що непомітні під час КТА або ІКАГ. Визначення інтракоронарного тиску корисне, щоб обійти перший із цих сценаріїв. Для діагностичного обстеження пацієнти зі стенокардією та/або ішемією міокарда, які мають стенози коронарних артерій без ішемічного значення ФПК або iwFR, також можуть відноситися до тих, хто має необструктивне епікардіальне ураження.

Присутність виражених симптомів стенокардії та патологічні результати неінвазивних обстежень у пацієнтів з відсутністю обструктивного ураження епікардіальних судин має викликати підозру на необструктивну причину ішемії. Досить часто і переважно в результаті персистенції симптомів пацієнти зі стенокардією та без обструктивного ураження проходять численні діагностичні обстеження, включно з повторними коронарними КТА або ІКАГ, що збільшує витрати на охорону здоров'я [409]. Оскільки діагностичні шляхи для встановлення мікросудинного або вазоспастичного ураження коронарних судин часто не впроваджені, остаточний діагноз рідко встановлюється на підставі об'єктивних доказів.

Мікросудинна стенокардія

Пацієнти з мікросудинною стенокардією зазвичай мають стенокардію, пов'язану з фізичним навантаженням, підтвердження ішемії за допомогою неінвазивних обстежень та не мають стенозу взагалі або мають стеноз легкого або помірного ступеня (40–60 %), виявлений під час ІКАГ або КТА, що кваліфікується як функціонально не значущий [415]. Враховуючи подібність симптомів стенокардії, зазвичай підозрюють мікросудинне походження стенокардії після заперечення

обструктивного епікардіального коронарного стенозу, під час діагностичного обстеження пацієнтів з підозрою на ішемію міокарда. Регіональні патологічні зміни рухливості стінки ЛШ рідко розвиваються під час фізичного навантаження або стресу в пацієнтів з мікросудинною стенокардією [412, 416]. У деяких пацієнтів також може бути змішана форма стенокардії з випадковими нападами у спокої, що зокрема пов'язані з впливом холоду.

Вторинна мікросудинна стенокардія, за відсутності епікардіальної обструкції, може виникати внаслідок кардіальних або системних станів, включно з тими, що спричиняють гіпертрофію (наприклад, гіпертрофічна кардіоміопатія, аортальний стеноз та гіпертензивна кардіоміопатія) або запалення (наприклад міокардит або васкуліт) ЛШ [417].

Стратифікація ризику

Наявність мікроциркуляторної дисфункції в пацієнтів з ХКС зумовлює гірший прогноз, ніж зазвичай, вірогідно тому, що останні докази базуються на спостереженні за пацієнтами, в яких патологія мікроциркуляції об'єктивно реєструвалася за допомогою інвазивних або неінвазивних методик [418, 423].

Мікроциркуляторна дисфункція передуює розвитку епікардіального ураження, зокрема в жінок [419], і пов'язується з погіршеними результатами. Серед пацієнтів із ЦД, які проходять діагностичне обстеження, пацієнти без обструктивного епікардіального ураження, але з патологічним значенням РКК, мають так само несприятливий довготривалий прогноз, як і пацієнти з обструктивним епікардіальним ураженням [421]. У пацієнтів з незначним коронарним стенозом, визначеним за допомогою ФПК, присутність патологічно зміненого РКК пов'язується з великою кількістю ускладнень у довготривалій перспективі [418, 422, 423], зокрема, коли індекс мікроциркуляторної резистентності також патологічно змінений [422].

Таблиця 25

Рекомендації щодо досліджень у пацієнтів з підозрою на вазоспастичну стенокардію

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Рекомендується реєструвати ЕКГ під час стенокардії, якщо є така можливість	I	C
Інвазивна ангіографія або коронарна КТА рекомендується в пацієнтів з характерною епізодичною стенокардією спокою або змінами сегмента ST, що зникають після прийому нітратів та/або антагоністів кальцію, щоб визначити ступінь основного захворювання коронарних судин	I	C
Амбулаторний моніторинг сегмента ST варто розглянути для ідентифікації відхилень сегмента ST за відсутності підвищеної ЧСС	IIa	C
Інтракоронарна провокаційна проба має розглядатися для ідентифікації спазму коронарних судин у пацієнтів з нормальними результатами або необструктивним ураженням при коронарографії та з клінічною картиною спазму коронарних судин, для діагностики місця та варіанта спазму [412, 414, 438–440]	IIa	B

Діагностика

Вірогідність мікроциркуляторного походження стенокардії варто розглядати в пацієнтів з чіткими симптомами стенокардії, патологічно зміненими значеннями неінвазивних функціональних обстежень та з коронарними судинами, що мають нормальний просвіт або легкий стеноз, класифікований як незначний за допомогою ІКАГ або КТА.

Однією зі складних задач при проведенні всебічної оцінки мікросудинної функції є перевірка двох основних механізмів дисфункції окремо: порушення мікроциркуляторної провідності та артеріюлярна дисрегуляція [424, 426]. Досі визначення того, який із цих двох шляхів уражається, є критично важливим при встановленні фармакотерапії для полегшення симптомів у пацієнтів (табл. 24) [414].

Лікування

Лікування мікросудинної стенокардії має спрямовуватися на механізм мікроциркуляторної дисфункції, який домінує. У пацієнтів із патологічним значенням РКК < 2,0 або індексом мікроциркуляторної резистентності ≥ 25 одиниць показано проводити негативну провокаційну пробу з ацетилхоліном, застосовувати β -адреноблокатори, інгібітори АПФ та статини, паралельно зі зміною способу життя та зменшенням маси тіла [436, 437]. Пацієнти, в яких у відповідь на пробу з ацетилхоліном виникли зміни на ЕКГ та напад стенокардії, але вони не супроводжуються сильною епікардіальною вазоконстрикцією (все вказує на спазм мікросудин), мають отримувати таке ж лікування, як пацієнти з вазоспастичною стенокардією.

Вазоспастична стенокардія

Вазоспастичну стенокардію варто підозрювати в пацієнтів із симптомами стенокардії, що переважно виникають у спокої, зі збереженою толерантністю до фізичного навантаження. Вірогід-

ність вазоспастичної стенокардії збільшується, якщо напади циркадні, й більшість із них виникає вночі та рано вранці. Пацієнти частіше за все молоді та мають менше чинників серцево-судинного ризику, ніж пацієнти зі стенокардією напруження, за винятком куріння [442].

Спазм коронарних судин також варто підозрювати в пацієнтів з прохідними коронарними стентами та персистентною стенокардією.

Діагностика

Діагностика вазоспастичної стенокардії базується на виявленні транзиторних ішемічних змін сегмента ST під час нападу стенокардії (зазвичай у спокої). Пацієнти зі стенокардією Принцметала становлять окрему підгрупу, де стенокардія спокою супроводжується транзиторним підйомом сегмента ST [442, 445]. Ці зміни на ЕКГ корелюють з проксимальною оклюзією судин та дифузним, дистальним субоклюзійним звуженням епікардіальних судин. Оскільки більшість нападів вазоспастичної стенокардії припиняються самостійно, важко документально підтвердити ці зміни на ЕКГ. Амбулаторний моніторинг ЕКГ, бажано у 12 відведеннях, може допомогти пацієнтам з підозрою на вазоспастичну стенокардію. Амбулаторний моніторинг ЕКГ також може використовуватися для оцінки результатів фармакотерапії щодо контролю частоти вазоспастичних ускладнень.

У пацієнтів з підозрою на вазоспастичну стенокардію та документально підтвердженими змінами на ЕКГ, КТА або ІКАГ показано переконатися у відсутності фіксованого коронарного стенозу. Ангіографічне підтвердження спазму коронарних судин вимагає використання провокаційної проби в катетеризаційній лабораторії.

Лікування

У пацієнтів з епікардіальними або мікроциркуляторними вазомоторними розладами БКК та нітрати тривалої дії є препаратами вибору, додат-

Таблиця 26

Рекомендації щодо скринінгу ішемічної хвороби серця в разі безсимптомного перебігу

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Загальна оцінка ризику з використанням системи для оцінки ризику, наприклад, SCORE, рекомендується для безсимптомних дорослих віком > 40 років без доказів ССЗ, ЦД, ХХН або сімейної гіперхолестеринемії	I	C
Оцінка сімейного анамнезу ранніх ССЗ (що визначаються як летальні або нелетальні ускладнення ССЗ та/або встановлений діагноз ССЗ у найближчих родичів чоловічої статі до 55-річного віку або в родичів жіночої статі до 65-річного віку) рекомендується в межах оцінки серцево-судинного ризику	I	C
Рекомендується, щоб усі особи віком < 50 років із сімейним анамнезом ранньої ССЗ у найближчого родича (< 55 років у чоловіків та < 65 років у жінок) або сімейної гіперхолестеринемії проходили скринінг за допомогою затверджених шкал клінічної оцінки [455, 456]	I	B
Оцінка коронарного кальцію в балах під час КТ може вважатися модифікатором ризику* під час оцінки серцево-судинного ризику в безсимптомних осіб [449, 457]	IIb	B
Виявлення атеросклеротичних бляшок шляхом ультразвукового обстеження каротидних артерій може вважатися модифікатором ризику* під час оцінки серцево-судинного ризику в безсимптомних осіб [458]	IIb	B
Кісточково-плечовий індекс може вважатися модифікатором ризику* під час оцінки серцево-судинного ризику [459]	IIb	B
У безсимптомних дорослих групи високого ризику (з ЦД, обтяженим сімейним анамнезом ІХС чи, якщо попередня оцінка ризику виявила високий ризик ІХС) можна розглянути питання про функціональну візуалізацію або коронарну КТА для оцінки серцево-судинного ризику	IIb	C
У безсимптомних дорослих (включно з тими, які ведуть сидячий спосіб життя і думають про початок інтенсивної програми фізичних вправ) можна розглянути питання про ЕКГ з фізичним навантаженням для оцінки серцево-судинного ризику, зокрема, якщо увага звертається на інші маркери, окрім ЕКГ, такі як здатність до фізичного навантаження	IIb	C
Не рекомендується ультразвукове визначення ТКІМ каротидних артерій для оцінки серцево-судинного ризику [460]	III	A
У безсимптомних пацієнтів без ЦД, які належать до групи низького ризику, для діагностичної оцінки не показано використовувати коронарну КТА або функціональну візуалізацію ішемії	III	C
Рутинна оцінка циркулюючих біомаркерів не рекомендується для стратифікації серцево-судинного ризику [448, 449, 461, 462]	III	B

* Краще перекласифікує пацієнтів у групи низького або високого ризику.

ково до контролю серцево-судинних чинників ризику та змін способу життя [437, 445].

СКРИНІНГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В РАЗІ БЕЗСИМПТОМНОГО ПЕРЕБІГУ

Рекомендації щодо скринінгу ішемічної хвороби серця в пацієнтів із безсимптомним перебігом наведені в *табл. 26*.

ХРОНІЧНІ КОРОНАРНІ СИНДРОМИ ЗА ОСОБЛИВИХ ОБСТАВИН

Супутні серцево-судинні захворювання

Артеріальна гіпертензія

Артеріальна гіпертензія – найбільш поширений чинник серцево-судинного ризику, і вона дуже пов'язана з ХКС. Межа для визначення артеріальної гіпертензії надається в *табл. 10*. Зниження АТ може достовірно зменшити частоту серйозних серцево-судинних ризиків, включно з ІХС.

Рекомендується лікувати пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ХКС до досягнення ро-

Таблиця 27

Межові значення артеріального тиску для встановлення артеріальної гіпертензії з різними варіантами визначення артеріального тиску [470, 472]

Категорія	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм рт. ст.
Робочий АТ	> 140	та/або > 90
Вік \geq 80 років	> 160	та/або > 90
АТ в амбулаторних умовах		
Денний (чи після пробудження)	> 135	та/або > 85
Нічний (чи перед сном)	> 120	та/або > 70
24 год	> 130	та/або > 80
АТ удома	> 135	та/або > 85

Таблиця 28

Рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Рекомендується підтримувати такі цільові значення робочого АТ: систолічний АТ 120–130 мм рт. ст. загалом та систолічний АТ 130–140 мм рт. ст. у старших пацієнтів (віком > 65 років) [463–467, 470–472]	I	A
У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які нещодавно перенесли ІМ, рекомендується використовувати β -адреноблокатори та блокатори ренін-ангіотензинової системи [467]	I	A
У пацієнтів із симптоматичною стенокардією рекомендується використовувати β -адреноблокатори та/або БКК [467]	I	A
Комбінація інгібіторів АПФ та БРА не рекомендується [468, 469]	III	A

бочих показників 130/80 мм рт. ст., оскільки підвищення систолічного АТ \geq 140 мм рт. ст. та діастолічного АТ \geq 80 мм рт. ст., а також систолічний АТ < 120 мм рт. ст. та діастолічний АТ < 70 мм рт. ст. пов'язуються з підвищеним ризиком [465, 466] (табл. 27). Чи існує феномен J-подібної кривої в пацієнтів з ІХС, які пройшли ревааскуляризацію, невідомо. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС β -адреноблокатори і блокатори ренін-ангіотензинової системи можуть поліпшити результати після перенесеного ІМ [467]. У пацієнтів із симптоматичною стенокардією β -адреноблокатори та антагоністи кальцію є бажанішими компонентами фармако-терапії.

Клапанні вади серця (включно з елективною транскатетерною імплантацією аортального клапана)**Після трансплантації серця**

Подальше спостереження та оцінка пацієнтів після трансплантації серця вимагає специфічних

знань. Трансплантаційна ІХС є переважно імунологічним феноменом, і вона залишається значною причиною захворюваності та смертності [477]. ІКАГ рекомендується для оцінки трансплантаційної ІХС, і її варто проводити щорічно протягом 5 років після трансплантації. Якщо значна патологія не спостерігається, після цього періоду ангиографію можна проводити один раз на два роки. Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження може бути корисним для оцінки васкулопатії ало-трансплантата серця та стабільності бляшки [478].

Варіанти лікування ІХС у реципієнтів трансплантатів об'єднують фармакотерапію та ревааскуляризацію. ПКВ трансплантованого серця стала підтвердженим методом терапії [479].

Інші супутні захворювання, окрім серцево-судинних**Рак**

Частота появи ІХС у пацієнтів з активним раком зростає [451, 452] в результаті побічних ефектів протиракової терапії (тобто променевої

Таблиця 29

Рекомендації щодо ураження клапанів у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами [476]

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Проведення ІКАГ рекомендується перед операцією на клапанах, а також якщо існує будь-що з переліченого: анамнез ССЗ, підозра на ішемію міокарда, систолічна дисфункція ЛШ, у чоловіків > 40 років та жінок у період постменопаузи, чи якщо є один або кілька серцево-судинних чинників ризику	I	C
Проведення ІКАГ рекомендується під час оцінки функціональної мітральної регургітації середнього та тяжкого ступеня	I	C
Варто розглянути питання про коронарну КТА як альтернативу коронарографії перед втручанням на клапанах в пацієнтів з тяжкою клапанною водою та низькою вірогідністю ІХС	IIa	C
Варто розглянути питання про ПКВ у пацієнтів, які проходять транскатетерну імплантацію аортального клапана і мають діаметр стенозу артерії > 70 % у проксимальному сегменті	IIa	C
У разі тяжкої клапанної вади стрес-тест не варто використовувати рутинно для визначення ІХС через низьку діагностичну результативність та потенційні ризики	III	C

Таблиця 30

Рекомендації щодо активного раку в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Рішення про лікування має базуватися на очікуваній тривалості життя, додатковій патології, такій як тромбоцитопенія, посилена схильність до тромбозу, а також на взаємодії між препаратами, що використовуються для ведення пацієнтів з ХКС, та протираковими препаратами	I	C
Якщо в пацієнтів із сильними виявами симптомів, що страждають на активний рак та дуже виснажені, показана реваскуляризація, рекомендується найменш інвазивна процедура	I	C

терапії грудної клітки/середостіння, кардіотоксична хіміотерапія або імунотерапія) або в результаті об'ємної протиракової терапії в осіб похилого віку. ІХС у пацієнтів з активним раком пов'язується з труднощами для клініцистів, оскільки рішення про лікування має бути предметом індивідуалізованого обговорення, виходячи з очікуваної тривалості життя, додаткових патологій, таких як тромбоцитопенія, посилений тромбоз або схильність до кровотеч, а також із потенційних взаємодій препаратів, що застосовуються для ведення пацієнтів з ХКС, та протиракових препаратів.

Цукровий діабет

ЦД збільшує ризик ІХС майже вдвічі [481], а отже, рекомендується контроль чинників ризику для профілактики ССЗ.

Для більшості пацієнтів із ЦД та ІХС рекомендується цільовий рівень HbA1c < 7 % (< 53 ммоль/л) [483, 484]. Великі дослідження безпечності нових цукрознижувальних препаратів, а саме, агоністів натрій-залежного котранспортера глюкози-2 та глюкагон-подібного пептиду-1, продемонстрували значне зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Висока поширеність серйозної ІХС та вкрай висока серцево-судинна смертність можуть вказувати на корисність рутинного скринінгу на ІХС (з функціональними візуаліза-

ційними обстеженнями або коронарною КТА) у безсимптомних пацієнтів з ЦД, але дані досі не демонструють поліпшення результатів. Отже, рутинне використання КТА у безсимптомних пацієнтів із ЦД не рекомендується.

Хронічна хвороба нирок

ІХС дуже поширена в пацієнтів із ХХН, і все більша кількість пацієнтів, які проходять ПКВ, хворіють на ХХН [493]. Існує лінійне підвищення ризику серцево-судинної смертності зі зниженням ШКФ [494]. Фармакотерапія для контролю чинників ризику (ліпіди, АТ та глюкоза) може поліпшити результати. Особливу увагу під час обстеження пацієнтів з ХХН щодо підозри на обструктивну ІХС треба приділяти тому, що стенокардія трапляється рідше, а безсимптомна ішемія – частіше [495]. Окрім цього, неінвазивні стрес-тести демонструють знижену точність у пацієнтів із ХХН [496]. Використання йодовмісних контрастних засобів треба мінімізувати для запобігання подальшому погіршенню функції нирок. Треба приймати відповідне рішення щодо методів діагностики та лікування.

Пацієнти похилого віку

Старіння спричиняє вищу частоту та поширеність ІХС і у чоловіків, і у жінок. Пацієнти похило-

Таблиця 31

Рекомендації щодо цукрового діабету в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Контроль чинників ризику (АТ, ХС ЛПНЩ та НbA1c) до рівня цільових значень рекомендується в пацієнтів із ІХС та ЦД [482–484]	I	A
У безсимптомних пацієнтів із ЦД рекомендується періодично реєструвати ЕКГ у спокої для виявлення порушень провідності, ФП та безсимптомного ІМ	I	C
Лікування інгібітором АПФ рекомендується в пацієнтів із ХКС та ЦД для профілактики ускладнень [482]	I	B
Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (емпігліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин) рекомендуються пацієнтам із ЦД та ССЗ* [485–487]	I	A
Агоніст рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1 (пірагутид або семаглутид) рекомендується пацієнтам із ЦД та ССЗ* [488–490]	I	A
У симптомних дорослих (віком > 40 років) з ЦД, можна розглядати питання про функціональну візуалізацію або коронарну КТА для оцінки серцево-судинного ризику	IIb	B

* Алгоритм лікування доступний у Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейської асоціації з досліджень ЦД щодо ЦД, предіабету та серцево-судинних захворювань 2019 року [16].

Таблиця 32

Рекомендації щодо хронічної хвороби нирок у пацієнтів із хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Рекомендується контролювати підтримання чинників ризику на цільовому рівні [500–502]	I	A
У пацієнтів з ХКС рекомендується приділяти особливу увагу потенційному коригуванню дози препаратів, що виводяться нирками	I	C
Рекомендується зменшити до мінімуму використання йодовмісних контрастних засобів у пацієнтів з тяжкою ХН та збереженою продукцією сечі для профілактики подальшого погіршення [503, 504]	I	B

го віку (> 75 років) мають найвищий ризик смертності та захворюваності у зв'язку з ХКС, що доповнюється високою поширеністю супутніх патологій (наприклад, артеріальної гіпертензії, ЦД, ХХН тощо) [505]. Лікування ХКС у людей похилого віку ускладнюється вищою схильністю до ускладнень як при консервативних, так і при інвазивних стратегіях, і вони об'єднують кровотечі, ниркову недостатність та неврологічні порушення, вимагаючи особливої уваги.

Стать

Утворюючи ≤ 30 % популяції дослідження, жінки дуже недостатньо представлені в дослідженнях серцево-судинної системи [510]. Досі незрозуміло, або дійсно існують статеві відмінності в смертності після ішемії міокарда, або вони пов'язані зі старшим віком або більшою поширеністю супутніх захворювань. Є тенденція до менш агресивного лікування жінок порівняно з чоловіками [515]. Рекомендується ретельне спостереження за жінками, у яких виникають ознаки, що вказують на ішемію серця, оскільки клінічні симптоми можуть бути нетиповими. Діагностична точ-

ність ЕКГ з фізичним навантаженням навіть нижча в жінок, ніж у чоловіків, що частково пов'язано з функціональним порушенням, що заважає деяким жінкам досягнути нормального робочого навантаження. Стрес-ехокардіографія з фізичним навантаженням або добутамінним стресом є точною неінвазивною технікою для виявлення обструктивної ІХС та ризику серед жінок з підозрою на ХКС [516].

Зниження показника смертності було подібним серед жінок та чоловіків, що залишало результати незмінними попри відмінності в статі [512]. Жінки мають більше ускладнень після аорткоронарного шунтування, а також мають вищий ризик смертності [520, 521], особливо в похилому віці. Замісна гормональна терапія у період постменопаузи не знижує ризик ішемії міокарда, а отже, гормони не рекомендуються для первинної та вторинної профілактики [344, 522, 523].

Пацієнти з рефрактерною стенокардією

Під рефрактерною стенокардією розуміють тривалі симптоми (протягом ≥ 3 міс) через діагнос-

Таблиця 33

Рекомендації щодо пацієнтів похилого віку з хронічними коронарними синдромами

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Рекомендується приділяти особливу увагу побічним ефектам препаратів, непереносності та передозуванню в пацієнтів похилого віку	I	C
Використання стентів з лікарським покриттям рекомендується в осіб похилого віку [508, 509]	I	A
Доступ через променевою артерією рекомендується в осіб похилого віку для зменшення частоти ускладнень у вигляді кровотечі з місця доступу [506, 507]	I	B
Рекомендується, щоб рішення про діагностику та реваскуляризацію базувалися на симптомах, обсягу ішемії, виснаженості, очікуваній тривалості життя та супутній патології	I	C

Таблиця 34

Рекомендації щодо проблем статі та хронічних коронарних синдромів

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Замісна гормональна терапія не рекомендується для зменшення ризику в період постменопаузи	III	C

товану оборотну ішемію в присутності обструктивної ІХС, які не можуть контролюватися посиленням медикаментозної терапії із застосуванням фармакологічних засобів другої та третьої лінії, шунтування або стентування, включно з ПКВ хронічної тотальної коронарної оклюзії. Частота збільшується з більшою кількістю випадків прогресивної ІХС, множинних супутніх патологій та старінням популяції.

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

Ключовими моментами для діагностики та ведення пацієнтів з ХКС є ретельна оцінка анамнезу пацієнта, включно з характеристикою симптомів стенокардії, оцінкою чинників ризику та виявів ССЗ, а також належний фізикальний огляд і базове обстеження.

Якщо обструктивну ІХС неможливо заперечити на підставі лише клінічної оцінки, можна використовувати неінвазивну функціональну візуалізацію або візуалізацію анатомічних структур за допомогою коронарної КТА як початкове обстеження для заперечення або встановлення діагнозу ХКС.

Вибір початкового неінвазивного діагностичного обстеження базується на ПТГ, ефективності обстеження для діагностики або заперечення обструктивної ІХС, характеристиках пацієнта, місцевому досвіді та доступності методу обстеження.

Для прийняття рішення про реваскуляризацію варто розглянути анатомічну та функціональну оцінку. Для оцінки ішемії міокарда, пов'язаної з ангіографічним стенозом, необхідні неінвазивні

або інвазивні функціональні оцінки, за винятком стенозу дуже високого ступеня (> 90 %).

Оцінка ризику необхідна для ідентифікації пацієнтів із ХКС, які мають високий ризик ускладнень, і передбачається, що вони отримають прогностичну користь від реваскуляризації. Стратифікація ризиків об'єднує оцінку функції ЛШ.

Пацієнти з високим ризиком ускладнень повинні проходити інтенсивне обстеження для вирішення питання про реваскуляризацію, навіть якщо вони мають легкі симптоми або взагалі їх не мають.

Дотримання звичок здорового способу життя знижує ризик подальших серцево-судинних ускладнень і смертності та є додатковим методом для належної вторинної профілактичної терапії. Клініцисти мають рекомендувати та стимулювати необхідні зміни в способі життя під час кожного звернення до них.

Когнітивні поведінкові втручання, наприклад підтримання пацієнтів у встановленні реалістичної мети, планування впровадження змін та поводження зі складними ситуаціями, встановлення зовнішніх орієнтирів та залучення соціальної підтримки є ефективними втручаннями для поведінкових змін.

Багато профільні команди можуть надати пацієнтам підтримку для внесення здорових звичок у спосіб життя та розглянути складні аспекти поведінки і ризиків.

Протиішемичне лікування необхідно адаптувати до кожного пацієнта на основі супутніх патологій, супутньої терапії, очікуваної переносності та дотримання призначеного лікування, а також побажань пацієнта. Вибір протиішемичних препаратів для лікування ХКС має адаптуватися до ЧСС, АТ та функції ЛШ у пацієнта.

Таблиця 35

Потенційні види лікування рефрактерної стенокардії та результати досліджень

Терапія	Вид терапії	Рандомізоване клінічне дослідження	Вид групи контролю	Кількість пацієнтів
Зовнішня контрпульсація	Посилена зовнішня контрпульсація	MUST524	Імітація	139
Екстракорпоральна ударна хвиля	Низькоенергетична екстракорпоральна ударно-хвильова терапія	Не відомо	Не відомо	–
Звуження коронарного синусу	Редуктор	COSIRA525	Імітація	104
Нейромодуляція	Стимуляція спинного мозку	STARTSTIM526	Не відомо	68
	Крізьшкірна електрична стимуляція нерва	Не відомо	Не відомо	–
	Підшкірна електрична стимуляція нерва	STARTSTIM526	Не відомо	68
	Симпатекомія	Не відомо	Не відомо	–
Генна терапія	Аденовірусний фактор росту фібробластів 5	Не відомо	Не відомо	–
Автологічна клітинна терапія	Одноядерні гемопоетичні клітини-попередники, отримані з кісткового мозку	RENEW528	Плацебо	112

Таблиця 36

Рекомендації щодо варіантів лікування рефрактерної стенокардії

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Посилена зовнішня контрпульсація може розглядатися для полегшення симптомів у пацієнтів з виснажливою стенокардією, рефрактерною до оптимальної медикаментозної терапії та реваскуляризації [524]	IIb	B
Можна розглянути питання про застосування звужувача для звуження коронарного синусу, щоб зменшити симптоми виснажливої стенокардії, рефрактерної до оптимальної медикаментозної терапії та реваскуляризації [525]	IIb	B
Стимуляція спинного мозку може розглядатися для полегшення симптомів та якості життя в пацієнтів з виснажливою стенокардією, рефрактерною до оптимальної медикаментозної терапії та реваскуляризації [526]	IIb	B
Трансміокардіальна реваскуляризація не рекомендується в пацієнтів з виснажливою стенокардією, рефрактерною до оптимальної медикаментозної терапії та реваскуляризації [529]	III	A

Бета-адреноблокатори та/або БКК залишаються препаратами першої лінії в пацієнтів з ХКС. Бета-адреноблокатори рекомендуються в пацієнтів з дисфункцією ЛШ або СН без зниженої фракції викиду ЛШ.

Нітрати тривалої дії провокують толерантність із втратою ефективності. Це вимагає призначення щоденного інтервалу без нітратів або з низькою дозою нітратів приблизно протягом 10–14 год.

Антитромботична терапія є ключовою частиною вторинної профілактики в пацієнтів з ХКС, і вона вимагає ретельного розгляду. У пацієнтів з перенесеним ІМ, які мають високий ризик ішемічних ускладнень та низький ризик летальних кровотеч, варто розглядати довготривалу ПАТТ з АСК та інгібітором P2Y₁₂ або дуже низькою дозою ривароксабану, якщо в них немає інших показань для застосування ПАК, наприклад ФП.

Статини рекомендуються всім пацієнтам із ХКС. Інгібітори АПФ (або БРА) рекомендуються в разі СН, ЦД або артеріальної гіпертензії, і мають розглядатися в пацієнтів з високим ризиком.

Інгібітори протонної помпи рекомендуються в пацієнтів, які отримують АСК або комбіновану антитромботичну терапію і мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі.

Треба докласти зусиль, щоб пояснити пацієнтам важливість доказових призначень для поліпшення дотримання призначеного лікування, а повторні просвітні бесіди щодо терапії є обов'язковими під час кожного візиту до лікаря.

Пацієнти з тривалим діагнозом ХКС мають періодично відвідувати лікаря для оцінки потен-

ційних змін у статусі ризику, дотримання визначених цілей лікування та розвитку супутніх патологій. Повторна стресова візуалізація або ІКАГ з функціональним обстеженням рекомендується при погіршенні симптомів та/або для статусу підвищеного ризику.

Оцінка функції і розмірів міокарда та клапанів, а також функціональне обстеження для запечення значної безсимптомної ішемії міокарда може плануватися кожні 3–5 років у безсимптомних пацієнтів з довготривалою ХКС.

Оцінка вазомоторної функції коронарних судин має розглядатися в пацієнтів з незначною епікардіальною ІХС та об'єктивними доказами ішемії.

Зі стиском літератури можна ознайомитися на сайті журналу: www.ucardioj.com.ua

Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами 2019: Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами

J. Knuuti (Финляндия), W. Wijns (Ирландия), A. Saraste (Финляндия), D. Capodanno (Италия), E. Barbato (Италия), C. Funck-Brentano (Франция), E. Prescott (Дания), R.F. Storey (Великобритания), C. Deaton (Великобритания), T. Cuisset (Франция), S. Agewall (Норвегия), K. Dickstein (Норвегия), T. Edvardsen (Норвегия), J. Escaned (Испания), B.J. Gersh (США), P. Svitil (Чешская Республика), M. Gilard (Франция), D. Hasdai (Израиль), R. Hatala (Словацкая Республика), F. Mahfoud (Германия), J. Masip (Испания), C. Muneretto (Италия), M. Valgimigli (Швейцария), S. Achenbach (Германия), J.J. Vax (Нидерланды)

В рекомендациях суммируются и оцениваются имеющиеся доказательства, чтобы помочь медицинским работникам применять лучшие стратегии ведения для каждого пациента с хроническими коронарными синдромами. Рекомендации и инструкции в них должны способствовать принятию решений медицинскими работниками в их повседневной практике. Однако окончательное решение по каждому пациенту должно приниматься ответственным медицинским работником (звеньями), учитывая пожелания пациента и сиделки.

Ключевые слова: рекомендации, хронические коронарные синдромы, стенокардия, ишемия миокарда, ишемическая болезнь сердца, диагностика, визуализация, оценка риска, модификация образа жизни, антиишемические препараты, антитромботическая терапия, липидоснижающая терапия, реваскуляризация миокарда, скрининг.

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

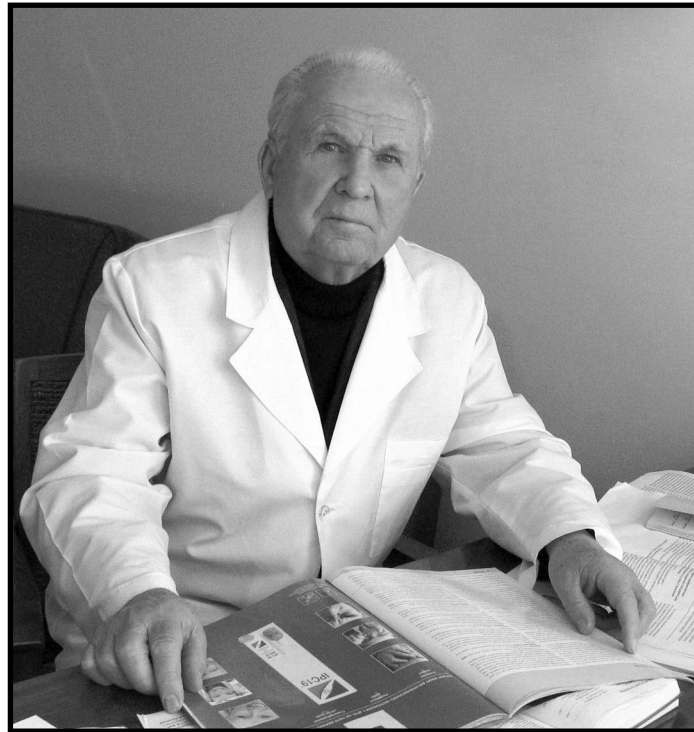
J. Knuuti (Finland), W. Wijns (Ireland), A. Saraste (Finland), D. Capodanno (Italy), E. Barbato (Italy), C. Funck-Brentano (France), E. Prescott (Denmark), R.F. Storey (United Kingdom), C. Deaton (United Kingdom), T. Cuisset (France), S. Agewall (Norway), K. Dickstein (Norway), T. Edvardsen (Norway), J. Escaned (Spain), B.J. Gersh (USA), P. Svitil (Czech Republic), M. Gilard (France), D. Hasdai (Israel), R. Hatala (Slovak Republic), F. Mahfoud (Germany), J. Masip (Spain), C. Muneretto (Italy), M. Valgimigli (Switzerland), S. Achenbach (Germany), J.J. Vax (Netherlands)

Guidelines summarize and evaluate available evidence with the aim of assisting health professionals in proposing the best management strategies for an individual patient with a given condition. Guidelines and their recommendations should facilitate decision making of health professionals in their daily practice. However, the final decisions concerning an individual patient must be made by the responsible health professional(s) in consultation with the patient and caregiver as appropriate.

Key words: guidelines, chronic coronary syndromes, angina pectoris, myocardial ischaemia, coronary artery disease, diagnostic testing, imaging, risk assessment, lifestyle modifications, anti-ischaemic drugs, antithrombotic therapy, lipid-lowering drugs, myocardial revascularization, screening.

Пам'яті Миколи Кузьмича Фуркала

(1923–2020)



26 лютого 2020 року на 97-му році пішла з життя чудова людина, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки, лауреат Державної премії України Микола Кузьмич Фуркало.

Микола Кузьмич пройшов тяжкий шлях солдата в роки Великої Вітчизняної війни. Після закінчення Івано-Франківського медичного інституту в 1953–1956 рр. працював лікарем на Львівщині. З 1956-го – аспірант Київського інституту вдосконалення лікарів. Після закінчення аспірантури залишився в цьому інституті й працював спочатку асистентом, згодом доцентом, професором, проректором з наукової роботи. Протягом 15 років, з 1974-го до 1989-го, очолював Український науково-дослідний інститут кардіології імені М.Д. Стражеска. За цей період була збудована нова база інституту – 5 клінічних та лабораторних корпусів, отримана нова науково-діагностична апаратура, налагоджено сучасні діагностичні методи. Наукова робота цих років під керівництвом М.К. Фуркала була пов'язана з найактуальнішими питаннями сучасної кардіології – проблемами атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії. Протягом 1974–

1990 рр. співробітники інституту одержали 120 авторських свідоцтв на нові наукові винаходи щодо патогенезу, діагностики, лікування ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. За цей період в інституті було виконано близько 100 докторських та кандидатських дисертацій. Інститут отримав право атестації наукових кадрів вищої кваліфікації за розпорядженням ВАК. Активна наукова, клінічна й організаційно-методична робота принесла інституту добру славу завдяки згуртованості та відданості справі колективу інституту.

Окрім керівництва роботою інституту, професор М.К. Фуркало впродовж тривалого часу очолював у ньому відділ атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, який став визнаною «кузницею» висококваліфікованих науково-клінічних кадрів. Поряд з тим у 1978 році створив і очолив кафедру функціональної діагностики при Київському інституті вдосконалення лікарів. На посаді завідувача цієї кафедри професор М.К. Фуркало пропрацював майже 20 років.

В активі великої організаційної і науково-педагогічної роботи М.К. Фуркала – 38 докторів та кандидатів медичних наук, які виконали свої робо-

ти під його безпосереднім керівництвом, 423 опубліковані наукові праці. У 1980 р. М.К. Фуркало у складі авторського колективу був удостоєний Державної премії Української РСР за розробку та впровадження методів етапного лікування хворих з інфарктом міокарда. За наукові розробки та їх впровадження в практику Микола Кузьмич Фуркало був нагороджений медалями С.П. Боткіна і М.Д. Стражеска, Знаком пошани Національної академії медичних наук України «Агапіт Печерський», одержав 12 авторських свідоцтв за наукові винаходи.

За вагомий внесок у розвиток вітчизняної науки та участь у підготовці медичних кадрів у 1989 р. професорові М.К. Фуркало присуджено почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України. Протягом багатьох років М.К. Фуркало був членом редколегій журналів «Кардіологія», «Лікарська справа», «Українського кардіологічного журналу». У 1990–1999 рр. очолював Товариство київських кардіологів.

Характерними рисами Миколи Кузьмича були внутрішня самодисципліна, вибагливість до себе та інших, які водночас поєднувалися із людською мудрістю, зваженим та об'єктивним підходом до розв'язання проблем.

До останніх днів Микола Кузьмич продовжував працювати у відділі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, консультував пацієнтів, брав участь у проведенні наукової роботи, щедро ділився з колегами своїми знаннями та життєвим досвідом.

Колектив ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», Всеукраїнська асоціація кардіологів України, колеги, учні, друзі глибоко сумують за видатним ученим, талановитим керівником, яскравою особистістю та висловлюють щире співчуття родині Миколи Кузьмича Фуркала.

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 проекту 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).