

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



Національна академія медичних наук України

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

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

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Видається із січня 1994 року

Виходить 6 разів на рік

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

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

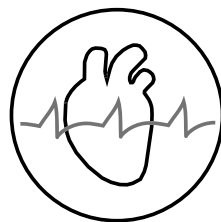
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том
27

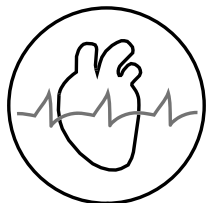
Номер
3

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. 408а

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 17.06.2020 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Petersburg C

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 11

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

ТРИУМФ-3: антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску у фокусі. Використання потрібної фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів у практиці сімейного лікаря

М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко, І.П. Голікова, О.М. Ломаковський, О.І. Моїсеєнко, від імені учасників дослідження ТРИУМФ-3

9 TRIUMF-3: antihypertensive therapy in Ukraine – optimization of blood pressure in focus. The use of a triple fixed combination of antihypertensive drugs in the practice of a family doctor

M.I. Lutai, H.F. Lysenko, I.P. Golikova, O.M. Lomakovsky, O.I. Moiseyenko, participants in the study of TRIUMF-3

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Фактори неблагоприятного клинического исхода инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

И.В. Поливенко, О.В. Гриценко, А.С. Сушков, А.А. Березин, А.Е. Березин

25 Predictors of unfavorable clinical outcomes of myocardial infarction complicated cardiogenic shock: results of single center retrospective study

I.V. Polivenok, O.V. Gritsenko, O.S. Sushkov, O.O. Berezin, O.E. Berezin

Клініко-функціональні особливості післяінфарктного перебігу ішемічної хвороби серця на тлі кардіореабілітаційних заходів (із проведенням велотренувань у другій фазі реабілітації) при 3-річному спостереженні

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

36 Clinical and functional features of the post-infarction course of coronary heart disease on the background of cardiac rehabilitation (with cycling training in the II phase) at 3-year follow-up

V.O. Shumakov, I.E. Malynovska, N.M. Tereshchenko, L.M. Babi, O.V. Voloshyna

Однонуклеотидный полиморфизм Val66Met (rs6265) гена мозкового нейротрофического фактора в передбаченні кінцевих точок після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

О.В. Петюніна, М.П. Копиця, О.Є. Березин

49 Single nuclear polymorphism Val66Met (rs6265) of brain derived neurotrophic factor gene in prognostication of outcomes after ST segment elevation myocardial infarction

O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya, O.E. Berezin

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Влияние наличия критериев метаболического синдрома на течение раннего и отдаленного постинфарктного периода у больных с инфарктом миокарда с elevацией сегмента ST

А.В. Шумаков, А.Н. Пархоменко,
Е.В. Довгань, О.С. Гурьева

60 The effect of the presence of metabolic syndrome criteria on the post-infarction course in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation

O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko,
O.V. Dovhan, O.S. Gurjeva

Практичні рекомендації / Practical guidelines

Профілактика та лікування венозних тромбоемболій у хворих з онкопатологією: проєкт клінічних рекомендацій

С.М. Кожухов, Н.В. Довганич, І.І. Смоланка,
І.А. Крячок, О.Ф. Лигирда, від імені робочої групи з кардіоонкології Всеукраїнської асоціації кардіологів України

75 Prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients: project of clinical guidelines

S.M. Kozhukhov, N.V. Dovganych,
I.I. Smolanka, I.A. Kryachok, O.F. Lygyrda,
on behalf of the Cardio-Oncology Working Group of the All-Ukrainian Association of Cardiology

Випадок із практики / Case report

Легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця (клінічний випадок)

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

89 Pulmonary hypertension associated with left heart diseases (clinical case)

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

Інформація / Information

До відома авторів

107 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

УДК 616.12-008.331.1-085(477)
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.3.924>

ТРИУМФ-3: антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску у фокусі. Використання потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів у практиці сімейного лікаря

М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко, І.П. Голікова, О.М. Ломаковський,
О.І. Моїсеєнко, від імені учасників дослідження ТРИУМФ-3 *

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

Мета дослідження – вивчити профіль пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АГ), які одночасно приймають два або три антигіпертензивні засоби, та оцінити результати досягнення контролю артеріального тиску (АТ) у цій популяції після корекції терапії.

Матеріали і методи. У дослідження ТРИУМФ-3 (антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску у Фокусі) було залучено 4113 пацієнтів з АГ, які перебували під наглядом сімейних лікарів. Анамнестично всі учасники (середній вік – 64 роки; 36,1 % чоловіків) не менше 1 міс до початку дослідження приймали 2 або 3 антигіпертензивні препарати без достатнього ефекту. Середні значення офісного АТ становили 172/99 мм рт. ст., у понад 40 % пацієнтів вони перевищували 180/110 мм рт. ст. Препаратом вибору для подальшої терапії 4103 учасників стала фіксована комбінація периндоприлу аргініну, амлодипіну та індапаміду – «Трипліксам» («Серв'є», Франція). Термін спостереження для кожного хворого становив 3 місяці. Пацієнти відвідували лікарів через 1–2 тиж, 2 і 3 міс після початку дослідження і відповідної корекції терапії. До та через 2 міс оцінювали показник прихильності до лікування. Заключний аналіз передбачав порівняння результатів ТРИУМФ-3 та ТРИУМФ-2 стосовно пацієнтів, які перебували під амбулаторним наглядом у сімейних лікарів та кардіологів.

Результати та обговорення. Призначення потрійної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну, індапаміду та амлодипіну впродовж 3 місяців дозволило поступово знизити АТ до ~ 130/80 мм рт. ст.; систолічний АТ у середньому на ~ 42 мм рт. ст., діастолічний – на ~ 19 мм рт. ст. Цільових рівнів < 140/90 мм рт. ст. досягли 73,4 % пацієнтів, а ≤ 130/80 мм рт. ст. – 59,1 %. У більшості (70 %) пацієнтів-учасників протягом дослідження зріс показник високої прихильності до лікування, у середньому з 9,5 до 46,4 %. Терапія фіксованою комбінацією периндоприлу аргініну, індапаміду та амлодипіну характеризувалася доброю переносимістю.

Висновки. Використання сімейними лікарями фіксованої комбінації периндоприлу аргініну, індапаміду та амлодипіну супроводжувалося досягненням цільових рівнів АТ більше ніж у 2/3 хворих з АГ, у яких попередня дво- або трикомпонентна терапія була неефективною. Використання зазначеної оригінальної фіксованої комбінації було ефективним як у пацієнтів з АГ, що спостерігалися в сімейних лікарів (ТРИУМФ-3), так і у кардіологів (ТРИУМФ-2). Проте кардіологи майже вдвічі частіше використовували максимальні дози препарату, що привело до більш оптимального контролю АТ (≤ 130/80 мм рт. ст.) у чисельнішій групі пацієнтів: 69,7 проти 59,1 % у сімейних лікарів. Регулярний лікарський контроль, антигіпертензивна ефективність та зручність прийому потрійної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну, індапаміду та амлодипіну, ймовірно, були визначальними факторами щодо підвищення прихильності до лікування в більшості учасників в обох дослідженнях, 75 % – у ТРИУМФ-2, і 70 % – у ТРИУМФ-3. Причому показник високої прихильності протягом 2-місячного періоду спостереження зріс в обох дослідженнях майже у 5 разів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, прихильність до лікування, антигіпертензивні препарати, фіксована комбінація.

* Список лікарів – учасників дослідження ТРИУМФ-3 наведено в кінці статті.

Лисенко Ганна Федорівна, к. мед. н.,
старш. наук. співр. відділу атеросклерозу
і хронічної ішемічної хвороби серця
E-mail: drlysenkoannaf@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2020 р.

ТРІУМФ-3 (антигіперТензивна теРапія в Україні – оптиМізація артеріального тиску у Фокусі) – багатоцентрове, відкрите, обсерваційне дослідження, яке продовжує вітчизняну програму з такою ж назвою щодо вивчення можливостей оптимального контролю артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) у випадках, коли попереднє лікування з використанням 2 чи 3 препаратів було неефективним. На початкових етапах у дослідженні ТРІУМФ брали участь спеціалісти-кардіологи. Проте з огляду на важливість первинної ланки медичної допомоги, як для стартового призначення антигіпертензивної терапії, так і для подальшого контролю за її результатами, у ТРІУМФ-3 залучали сімейних лікарів; загалом 218 спеціалістів, з лікувально-профілактичних закладів м. Києва, Харкова, Одеси, Львова, Полтави, Дніпра, Запоріжжя та Хмельницького. Координацію дослідження в цілому та остаточний аналіз даних забезпечила робоча група з проблем атеросклерозу і хронічної ішемічної хвороби серця Всеукраїнської асоціації кардіологів України.

Мета дослідження – вивчити профіль пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, які одночасно приймають два або три антигіпертензивні засоби, та оцінити результати досягнення контролю артеріального тиску в цій популяції після корекції терапії.

За даними офіційної статистики МОЗ (2015 р.), в Україні зареєстровано близько 12 млн хворих з АГ, що становить майже 47 % дорослого населення країни [1]. Більше 2/3 таких пацієнтів, окрім АГ, мають ішемічну хворобу серця та цереброваскулярні захворювання, тобто належать до категорії дуже високого ризику щодо розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень, включаючи летальні наслідки. Вітчизняні епідеміологічні дослідження свідчать, що більшість хворих з АГ (~ 81 %) не контролюють свій АТ достатньою мірою. Слід зазначити, що подібні результати (більше 70 % лікованих пацієнтів не досягають цільових значень АТ) спостерігаються у світовій практиці, здебільшого в країнах з низьким/середнім матеріальним достатком [10].

Попередні результати дослідження ТРІУМФ свідчать, що серед амбулаторних пацієнтів, за даними анамнезу, близько 70 % приймають 2–3 антигіпертензивні препарати. Незважаючи на лікування, тільки 12 % з них досягають цільових значень АТ. Разом з тим, контроль АТ є одним із найважливіших факторів впливу на перебіг захворювання і прогноз пацієнтів. У європейських рекомендаціях з АГ 2018 р. зазначено, що зниження АТ на 10/5 мм рт. ст. асоціюється зі зменшенням від-

носного ризику всіх великих СС-ускладнень на ~ 20 %, коронарних подій – на ~ 20 %, ризику інсульту – на ~ 35 %, розвитку серцевої недостатності – на ~ 40 %, і навіть загальної смертності – на ~ 10–15 %. Причому поліпшення прогностичних показників за рахунок зазначеного зниження тиску не залежить від початкового АТ, загального рівня СС-ризiku, супутніх захворювань (цукровий діабет, хронічна хвороба нирок тощо), віку статі, етнічної приналежності [8]. Саме тому вибір оптимальної антигіпертензивної терапії та контроль за її прийомом, починаючи з первинного етапу медичної допомоги, тобто сімейних лікарів, є важливим чинником збереження здоров'я значної частини наших співвітчизників.

Актуальним принципом сучасного медикаментозного лікування АГ є використання 2- чи 3-компонентної комбінації препаратів у більшості хворих із самого початку терапії, оскільки такий підхід дозволяє більш ефективно регулювати АТ, досягаючи його цільових рівнів. Наприклад, ефективність подвійної комбінованої терапії з призначенням препаратів різних фармакологічних груп у кілька разів перевищує дію подвоєної дози кожного з них [7]. Системний аналіз 14 рандомізованих контрольованих досліджень (n=5120) продемонстрував поліпшення контролю АТ при застосуванні подвійних фіксованих комбінацій на 27 % (95 % довірчий інтервал 15–41 %) порівняно з монотерапією [10].

Важливим фактором оптимального контролю АТ вважається прихильність пацієнтів до лікування. Слід зауважити, що відповідні показники для хворих з АГ суттєво відрізняються в різних країнах світу: від 11,8 % в Індонезії до 85 % у Австралії [5].

Підвищення прихильності до лікування є одним із визначальних аргументів щодо використання фіксованих (в одній таблетці) комбінацій антигіпертензивних засобів, з огляду на зручний та простий режим прийому таких препаратів. Призначення ліків один раз на добу замість трьох разів на добу сприяє підвищенню прихильності до терапії більше ніж на 20 %. Крім того, має значення синергійність дії складових компонентів фіксованих засобів [4]. Поєднання інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) з тiazидним діуретиком, за даними Каліфорнійського регіонального реєстру, дозволило подвоїти чисельність пацієнтів, які досягли цільових значень АТ (до ~ 80 %), у широкого загалу учасників різного віку, статі, расової та етнічної приналежності [9]. На думку авторів дослідження, не останню роль щодо зазначених результатів відіграли не тільки всебічні організаційні заходи, що базуються на даних дока-

зової медицини, та лікарський супровід хворих, а і застосування фіксованих комбінацій препаратів (у одній таблетці).

Використання потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів у вигляді однієї таблетки, порівняно з прийомом трьох окремих препаратів, за даними L. Хіе та співавторів, супроводжувалося поліпшенням показників прихильності на 22,7 % [11]. Слід зазначити, що для ефективного лікування АГ трикомпонентної терапії наразі потребує майже кожен 5-й пацієнт. Відповідно до міжнародних і вітчизняних настанов найбільш раціональною у таких випадках є комбінація блокатора ренін-ангіотензинової системи, блокатора кальцієвих каналів (БКК) та діуретика в ефективних дозах. Рекомендовано застосовувати найбільш вивчені препарати, що мають доведену ефективність та позитивний вплив на прогноз, а також є соціально доступними практично для всіх пацієнтів, які їх потребують [3, 10].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Протокол дослідження ТРІУМФ-3. У рамках дослідження кожному лікарю-учаснику було запропоновано залучити по 20 хворих з АГ, які попередньо не менше 1 місяця приймали 2 чи 3 препарати без достатнього терапевтичного ефекту. Відповідну інформацію щодо анамнезу, клінічних показників, факторів ризику, супутніх захворювань тощо заносили в індивідуальні карти пацієнтів (рис. 1).

Відповідно до критеріїв у дослідження залучали пацієнтів з АГ, віком понад 18 років, які за даними анамнезу попередньо приймали 2 або 3 антигіпертензивні препарати не менше 1 місяця, але АГ у них залишався вище 140/90 мм рт. ст. Обов'язковою умовою протоколу було підписання кожним хворим декларації учасника щодо поінформованості та згоди на участь у дослідженні.

«КАРТА ПАЦІЄНТА»					
П. І. Б. пацієнта: _____		Дата візиту: _____ 2018			
Тел. пацієнта: _____		Стать: <input type="checkbox"/> Ж <input type="checkbox"/> Ч			
Вік: _____ Вага _____ Зріст _____					
САТ/ДАТ (мм. рт. ст.): _____		Тривалість артеріальної гіпертензії (АГ), роки: _____			
Яку комбінацію антигіпертензивних препаратів приймає пацієнт?					
<input type="checkbox"/> Фіксована комбінація Міжнародна непатентована назва: _____					
Торгова назва препарату: _____ Доза: _____					
<input type="checkbox"/> Вільна комбінація (напишіть назву) _____					
	iАПФ*	БРА*	Діуретик	БКК*	Бета-блокатор
Назва					
Доза					
Протягом якого часу пацієнт приймає цю антигіпертензивну терапію _____					
Визначте прихильність хворого до лікування АГ за допомогою анкети №1					
Виданий «Щоденник контролю АТ»: <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні					
ФАКТОРИ РИЗИКУ та СУПУТНІ ЗАХВОРУВАННЯ:					
Куріння: <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо так, то як довго, роки: _____					
СС-смертність у сімейному анамнезі (чоловіки до 55 років, жінки до 65 років): <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні					
Вкажіть дані за останні 6 місяців (якщо є): Загальний холестерин: _____ ммоль/л					
Глюкоза плазми натще: _____ ммоль/л Креатинін плазми: _____ мл/хв					
<input type="checkbox"/> Цукровий діабет <input type="checkbox"/> Стенокардія <input type="checkbox"/> Інфаркт міокарда в анамнезі					
<input type="checkbox"/> Ураження периферичних артерій <input type="checkbox"/> Гіпертрофія лівого шлуночка <input type="checkbox"/> Фібриляція передсердь					
<input type="checkbox"/> Серцева недостатність <input type="checkbox"/> Інсульт чи транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі					
<input type="checkbox"/> Захворювання нирок Інші супутні захворювання: _____					
Якщо пацієнт ще не приймає фіксовану потрійну комбінацію антигіпертензивних препаратів, чи розглядає Ви доцільність її призначення? <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні					
З якою метою Ви призначили б фіксовану потрійну комбінацію антигіпертензивних препаратів?					
<input type="checkbox"/> Покращення прихильності <input type="checkbox"/> Краще попередження СС-ризиків					
<input type="checkbox"/> Покращення контролю АТ <input type="checkbox"/> Інше: _____					
Вкажіть, яку комбіновану терапію Ви порекомендуєте:					
<input type="checkbox"/> Фіксована комбінація Міжнародна непатентована назва: _____					
Торгова назва препарату: _____ Доза: _____					
<input type="checkbox"/> Вільна комбінація Міжнародна непатентована назва препарату: _____					
Торгова назва препарату: _____ Доза: _____					
Повторний візит (через 7 ± 2 дні) тільки для пацієнтів стаціонару					
1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?					
<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ Якщо ні, вкажіть причину* _____					
2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт.ст.					
3. Чи змінюєте Ви АГ терапію чи дозування? <input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ					
Якщо так, вкажіть, яку терапію рекомендовано (назва, дозування) _____					
* У разі виникнення побічної реакції, заповніть, будь-ласка, відповідний розділ - інформації про побічну реакцію-					
Повторний візит (через 2 тижні)					
1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?					
<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ Якщо ні, вкажіть причину* _____					
2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт. ст.					
3. Чи змінюєте Ви АГ терапію або дозування? <input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ					
Якщо так, вкажіть, яку терапію рекомендовано (назва, дозування) _____					
* У разі виникнення побічної реакції, заповніть, будь-ласка, відповідний розділ - інформації про побічну реакцію-					
Повторний візит (через 3 місяці)					
Дата _____ ПІБ людини, яка телефонувала _____					
1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?					
<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ Якщо ні, вкажіть причину* _____					
2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт. ст.					
3. Наскільки пацієнт задоволений лікуванням? (вкажіть рівень задоволеності пацієнта за шкалою від 1 до 10, де 1 - незадоволений, а 10 - дуже задоволений)					
* У разі виникнення побічної реакції, заповніть, будь-ласка, відповідний розділ - інформації про побічну реакцію-					
Телефонний дзвінок (через 3 місяці)					
Дата _____ ПІБ людини, яка телефонувала _____					
1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?					
<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ Якщо ні, вкажіть причину* _____					
2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт. ст.					
* У разі виникнення побічної реакції, заповніть, будь-ласка, відповідний розділ - інформації про побічну реакцію-					
ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ					
У випадку побічної реакції (ПР), будь ласка заповніть наступну інформацію					
Підозрюваний лікарський засіб: _____					
Опишіть побічну реакцію: _____					
Початок ПР: ____/____/201__ Кінець ПР: ____/____/201__					
Оцінка причинно наслідкового зв'язку: Пов'язана <input type="checkbox"/> Можливо пов'язана <input type="checkbox"/> Не пов'язана <input type="checkbox"/>					
Наслідок: Видужав <input type="checkbox"/> Не видужав <input type="checkbox"/> Інше <input type="checkbox"/>					
Серйозна ПР: ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/> Інше <input type="checkbox"/>					

Рис. 1. Карта пацієнта – учасника дослідження ТРІУМФ-3.

Критерії вилучення: ортостатична гіпотензія; судинно-мозкові події в анамнезі протягом останніх 3 міс (ішемічний інсульт, крововилив у мозок, транзиторна ішемічна атака); захворювання серця в анамнезі протягом останніх 6 міс: кардіогенний шок, інфаркт міокарда, гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда, нелікована декомпенсована серцева недостатність, коронарна ревазуляризація, застійна серцева недостатність або історія застійної серцевої недостатності з II, III або IV функціональним класом за NYHA, тяжкий стеноз аортального або

мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія, нестабільна стенокардія (за винятком стенокардії Принцметала); шлуночкові аритмії в анамнезі; відомі порушення функції нирок: значення кліренсу креатиніну, що класифікують як помірну або тяжку ниркову недостатність, або двосторонній стеноз ниркової артерії, або стеноз єдиної нирки, або подагра в анамнезі; будь-які тяжкі захворювання в анамнезі (включаючи онкологію), що можуть перешкоджати проведенню дослідження, або історії психічного чи психологічного розладу; хронічне обструктивне захворювання легень

ПІБ _____

КАРТА ОЦІНКИ ПРИХИЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТА ДО ЛІКУВАННЯ ЧЕРЕЗ 2 МІСЯЦІ ТЕРАПІЇ (№ 2)

Дайте, будь ласка, відповідь на питання, поставивши галочку у відповідному квадратику:

	Так	Ні
1. Чи пропустили Ви прийом препаратів цього ранку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів з часу останнього візиту до лікаря?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Чи приймали Ви протягом останніх двох місяців препарати дещо пізніше призначеного часу?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів протягом останніх двох місяців через те, що забували або внаслідок «зайнятості» протягом дня?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Чи вирішували Ви протягом останніх двох місяців не приймати препарати через їх побічні ефекти?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Чи вважаєте Ви, що кількість застосовуваних щодня препаратів занадто велика?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Прихильність до антигіпертензивної терапії визначається за допомогою спеціальної анкети на основі бальної системи. Пацієнт через 2 місяці лікування відповідає на 6 питань, які стосуються прийому препаратів. Якщо пацієнт відповідає позитивно на 3 і більше питань, то вважається, що прихильність до лікування такого хворого дуже низька (менше 50% призначених ліків приймається). Якщо він набирає 1-2 бали, то прихильність оцінюється як помірна (50-79% призначених препаратів приймається). І якщо пацієнт не набирає балів взагалі, то прихильність розцінюється як дуже висока (80% і більше препаратів приймається).

Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 74 S.
Girerd X., Radauceanu A., Achard J.M. et al. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists // Arch Mal Coeur Vaiss. – 2001. – Vol. 94 (8). – P. 839-42.

Рис. 2. Карта для оцінки прихильності до лікування пацієнта – учасника дослідження ТРІУМФ-3.

у стадії загострення; цукровий діабет 2-го типу в стадії декомпенсації (глікований гемоглобін > 7,5 %); вагітність та період годування груддю; алкогольна або наркотична залежність; тяжка печінкова недостатність (підвищення АЛТ, АСТ більш ніж утричі).

Для оцінки прихильності до початку лікування та через 2 місяці дослідження використовували відповідні анкети (рис. 2).

Відповідно до протоколу дослідження ТРІУМФ-3 вибір антигіпертензивних препаратів для корекції АТ залежав від рішення лікаря, відбувався згідно з принципами загальної клінічної практики та вимогами сучасної медицини.

Дослідження тривало з 11.04.2018 р. до 20.09.2018 р. Термін спостереження для кожного хворого-учасника становив 3 місяці. Пацієнти відвідували лікарів через 2 тижні, 2 і 3 місяці після початку дослідження і відповідної корекції терапії. Для госпітальних хворих, які були залучені в ТРІУМФ-3, перший візит до лікаря відбувався через 7 днів після виписування зі стаціонару.

Заключний аналіз також передбачав порівняння результатів терапії та прихильності до лікування учасників з ТРІУМФ-3 та ТРІУМФ-2, тобто пацієнтів, які перебували під амбулаторним наглядом у сімейних лікарів та кардіологів.

Характеристика пацієнтів. Загалом у дослідження ТРІУМФ-3 було відібрано 4113 пацієнтів з АГ; середній вік – 64 роки. Серед учасників – 36,1 % чоловіків, 63,9 % – жінок. Середня тривалість захворювання АГ – 11,6 року, при цьому середня тривалість антигіпертензивної терапії – усього 3,5 року.

Слід зазначити, що хворі – учасники дослідження характеризувалися значною поширеністю факторів СС-ризик, зокрема пов'язаних зі способом життя. Так, кількість курців становила 22,4 %, середні значення індексу маси тіла (ІМТ) – 29,6 кг/м², у близько 40 % пацієнтів спостерігалися ознаки ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²). Більше третини (34,9 %) хворих мали сімейний анамнез СС-смертності. У більшості (82,3 %) рівень загального холестерину становив > 5 ммоль/л, відповідно підвищеними були середні значення показника в популяції – 6,04 ммоль/л. Загальні характеристики пацієнтів – учасників дослідження ТРІУМФ-3 представлено в табл. 1.

Згідно з критеріями залучення у ТРІУМФ-3 усі пацієнти, як мінімум протягом 1 міс до початку дослідження, приймали за даними анамнезу 2 або 3 антигіпертензивні засоби. Більшість (67 %) учасників дослідження отримували двокомпонентну терапію, серед них 57 % – подвійні комбінації з ІАПФ (31 % – ІАПФ з діуретиком, 26 % – ІАПФ з БКК) та 23 % – з блокатором рецепторів ангіотен-

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів – учасників дослідження ТРІУМФ-3 (n=4113)

Показник	Значення
Чоловіки	1486 (36,1 %)
Жінки	2627 (63,9 %)
Середній вік, роки	63,9±10,9
ІМТ, кг/м ²	29,57±4,93
Тривалість АГ, роки	11,62±7,74
Тривалість приймання ліків, роки	3,50±3,52
САТ, мм рт. ст.	172,10±16,78
ДАТ, мм рт. ст.	98,70±9,39
АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.	399 (9,7 %)
АТ 160–179/100–109 мм рт. ст.	2013 (48,94 %)
АТ ≥ 180/110 мм рт. ст.	1694 (41,19 %)
Куріння	886 (22,4 %)
Тривалість куріння, роки	22,11±11,55
Загальний холестерин, ммоль/л	6,04±1,08
Загальний холестерин > 5 ммоль/л	2670 (82,3 %)
Глюкоза крові, ммоль/л	6,01±14,54
Глюкоза крові ≥ 7,0 ммоль/л	417 (11,7 %)
Креатинін, мкмоль/л	88,92±25,51
Цукровий діабет	823 (20 %)
Стенокардія	1364 (33,2 %)
Інфаркт міокарда	399 (9,7 %)
Захворювання периферичних артерій	630 (15,3 %)
Гіпертрофія лівого шлуночка	3221 (78,3 %)
Фібриляція передсердь	239 (5,8 %)
Інсульт	435 (10,6 %)
Захворювання нирок	344 (8,4 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

зину II (БРА): 15 % – БРА з діуретиком, 8 % – БРА з БКК (рис. 3).

Трикомпонентну антигіпертензивну терапію до початку дослідження анамнестично отримували 1367 (33 %) учасників, причому більше половини з них (52,7 %) приймали кожен препарат окремо, тобто по 3 таблетки на добу, і тільки 6,6 % – потрібну фіксовану комбінацію (рис. 4).

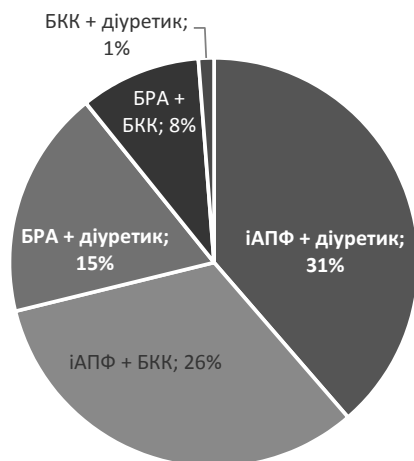


Рис. 3. Розподіл пацієнтів – учасників дослідження ТРИУМФ-3 залежно від попередньої терапії з використанням подвійних комбінацій антигіпертензивних препаратів (n=4113).

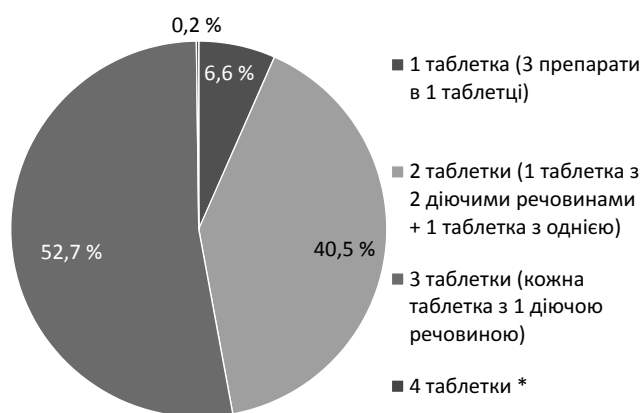


Рис. 4. Розподіл учасників дослідження ТРИУМФ-3, які попередньо приймали потрібну антигіпертензивну терапію, залежно від загальної кількості таблеток на добу (n=4113). * Враховували всі таблетки, про приймання яких повідомляв пацієнт (у деяких випадках хворі використовували кілька лікарських засобів одного фармакологічного класу).

Загалом найчастіше (~ 70 %) призначалися ІАПФ. Більше половини пацієнтів (~ 58 %) приймали діуретики, майже кожен другий (~ 46 %) – БКК, ~ 26 % – БРА, третина (~ 31 %) – β -адреноблокатори.

Незважаючи на заявлене приймання ліків хворі з дослідження ТРИУМФ-3 до участі в програмі мали високий АТ, у середньому ($172,2 \pm 17,0$)/($98,7 \pm 9,5$) мм рт. ст. Причому в понад 40 % осіб САТ та/або ДАТ був вище 180/110 мм рт. ст. (рис. 5).

Крім того, в більшості обстежених виявляли ураження органів-мішеней та наслідки перенесених СС-ускладнень, зокрема гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) у ~ 78 %, фібриляцію передсердь – у ~ 6 %, захворювання нирок – у ~ 8 %. Стенокардію реєстрували приблизно в кожного 3-го пацієнта, і кожен 10-й переніс інфаркт міокарда або інсульт (див. табл. 1).

4103 (99,7 %) пацієнтам – учасникам дослідження ТРИУМФ-3 лікарі-дослідники призначили препарат «Трипліксам» (фіксована комбінація (ФК) периндоприлу аргініну, амлодипіну й індапаміду). Останнім 10 хворим рекомендували інші схеми терапії. За умовами протоколу лікарі-дослідники, керуючись власним досвідом та індивідуальними потребами своїх хворих, могли вільно обирати для них антигіпертензивні засоби відповідно до вимог сучасної медичної практики. Свій вибір потрібної ФК для більшості пацієнтів сімейні лікарі аргументували необхідністю поліпшити контроль АТ (96 % опитаних спеціалістів), забезпечити зниження СС-ризиків (91 %) та підвищити прихильність до лікування (81 %). Слід зазначити, що в Україні на теперішній час існує лише кілька антигіпертензивних препаратів – ФК, що містять три активні складові. Серед них «Трипліксам» відрізняється тим, що це оригінальний препарат («Серв'є», Франція). Він містить ІАПФ (периндоприлу аргінін), тiazидоподібний діуретик (індапамід) та дигідропіридиновий БКК (амлодипін), тобто його активні інгредієнти належать до першої лінії антигіпертензивних засобів, рекомендованих вітчизняними та міжнародними настановами для лікування широкого загалу пацієнтів з АГ. Крім доведеної антигіпертензивної ефективності (у пацієнтів з різним ступенем підвищення АТ), усі складові цієї потрібної ФК мають довготривалу дію, що забезпечує оптимальний цілодобовий контроль АТ. У масштабному дослідженні ADVANCE ССВ використання оригінальної ФК периндоприлу з індапамідом та БКК (здебільшого амлодипіну) супроводжувалося статистично значущим поліпшенням прогностичних показників хворих, включаючи загальну смертність [6]. Додатковою перевагою препарату «Трипліксам» є широкий діапазон доз його складових (5/1,25/5; 5/1,25/10; 10/2,5/5; 10/2,5/10 мг відповідно), що дозволяє підібрати індивідуальний варіант терапії для кожного пацієнта.

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.0.

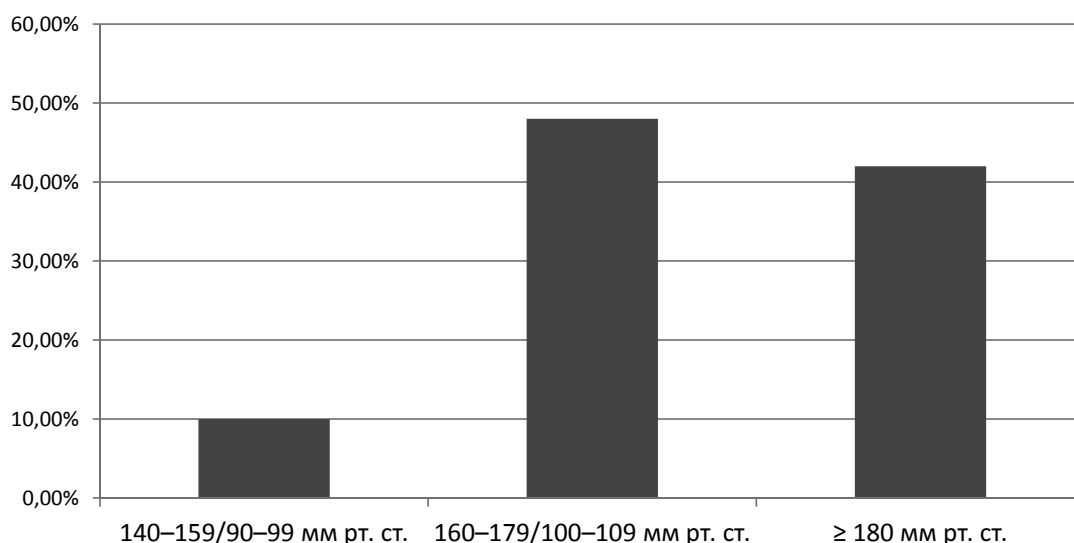


Рис. 5. Розподіл пацієнтів за ступенем підвищення артеріального тиску (n=4113).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Приблизно третина хворих приймала потрійну ФК у мінімальних дозах (табл. 2). Найчастіше (38,7 %) використовували препарат із дозуванням: периндоприлу 10 мг/індапаміду 2,5 мг/амлодипіну 5 мг. Досліджувану потрійну ФК з максимальними дозами діючих складових приймав кожен 4–5-й учасник програми. Додаткових антигіпертензивних засобів за рішенням сімейних лікарів потребували тільки 5,4 % пацієнтів. Здебільшого така схема терапії стосувалася продовження прийому β-адреноблокаторів, призначених ще до початку дослідження.

Чинні європейські та вітчизняні рекомендації щодо АГ акцентують увагу не тільки на необхідності призначення оптимальної терапії, а і якісного контролю за її результатами у межах перших 3 міс. Протокол дослідження ТРІУМФ-3 передбачав попередню оцінку антигіпертензивної дії досліджуваного препарату протягом перших 1–2 тижнів, з наступним контролем ефективності терапії через 2 та 3 місяці після її початку. На всіх етапах спостереження лікарі-дослідники за потреби мали право коригувати дозування ФК периндоприлу, індапаміду та амлодипіну або додатково призначати інші антигіпертензивні засоби.

Призначення оригінальної ФК периндоприлу, індапаміду та амлодипіну супроводжувалося поступовим зниженням САТ і ДАТ вже з початку лікування: перший тиждень – для хворих після виписування зі стаціонару, та другий – для загалу учасників ТРІУМФ-3 (рис. 6). АТ продовжував знижуватися впродовж усього терміну спостереження з початкових ~ 172/99 до ~ 130/80 мм рт. ст.

Таблиця 2

Призначення різних доз оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, амлодипіну й індапаміду в дослідженні ТРІУМФ-3 (n=4103)

Дози периндоприлу/індапаміду/амлодипіну, мг	Кількість пацієнтів
5/1,25/5	1263 (30,78 %)
5/1,25/10	291 (7,09 %)
10/2,5/5	1588 (38,70 %)
10/2,5/10	961 (23,42 %)

після 3-місячної терапії. Тобто під впливом ФК периндоприлу, індапаміду та амлодипіну протягом 3 міс САТ знизився у середньому на (41,78±16,19) мм рт. ст., а ДАТ – на (19,21±10,19) мм рт. ст., з високим ступенем статистичної значущості для всіх показників (p<0,001). Причому результати стосовно динаміки показників САТ/ДАТ не залежали від попередньої терапії і були приблизно однаковими в пацієнтів, які заявляли про різні варіанти лікування з подвійними або навіть потрійними комбінаціями, з ІАПФ/БРА, БКК та тіазидними діуретиками (табл. 3).

Відповідно до європейських рекомендацій 2018 р. [8], для загалу пацієнтів з АГ цільові значення АТ становлять < 140/90 мм рт. ст. Проте для більшості хворих, якщо терапія добре переноситься, АТ можна утримувати на рівні 130/80 мм рт. ст. або нижче. Особливо це стосується осіб віком менше 65 років, яким показане зни-

Таблиця 3

Динаміка артеріального тиску під впливом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну в пацієнтів, які попередньо приймали різні варіанти 2- або 3-компонентної терапії

Терапія до дослідження	n	АТ, мм рт. ст.	До дослідження	Через 7 діб	Через 2 тиж	Через 3 міс
ІАПФ + діуретик	878	САТ	170,74±16,37	145,16±13,28*	140,73±13,42*	129,77±8,96*
		ДАТ	98,75±8,99	86,65±7,89*	84,44±8,30*	79,26±6,53*
ІАПФ + БКК	739	САТ	170,45±15,85	144,11±14,30*	140,97±13,55*	130,18±8,72*
		ДАТ	98,07±8,97	87,19±7,70*	84,77±7,97*	79,86±6,26*
БРА + діуретик	410	САТ	172,52±17,40	143,70±13,51*	142,08±14,71*	130,09±8,60*
		ДАТ	99,35±9,49	86,38±7,36*	84,93±8,63*	79,19±6,90*
БРА + БКК	217	САТ	171,92±15,47	146,39±12,97*	141,29±12,17*	131,20±8,25*
		ДАТ	99,22±9,98	88,50±7,67*	84,85±7,32*	79,20±6,51*
БКК + діуретик	37	САТ	170,76±18,12	146,06±13,07*	138,97±9,67*	128,53±8,12*
		ДАТ	97,68±11,16	88,75±11,84*	83,65±8,68*	78,76±5,88*
ІАПФ + БКК + + діуретик	335	САТ	174,23±17,93	148,51±14,93*	143,68±14,06*	131,53±9,05*
		ДАТ	99,41±9,58	88,42±8,52*	86,14±8,27*	80,28±6,00*
БРА + БКК + + діуретик	173	САТ	176,91±17,66	147,63±16,05*	144,03±16,31*	132,05±10,49*
		ДАТ	100,15±10,10	87,82±8,49*	86,92±9,72*	80,64±7,45*

* Різниця показників статистично значуща порівняно з даними при залученні в дослідження ($p < 0,001$).

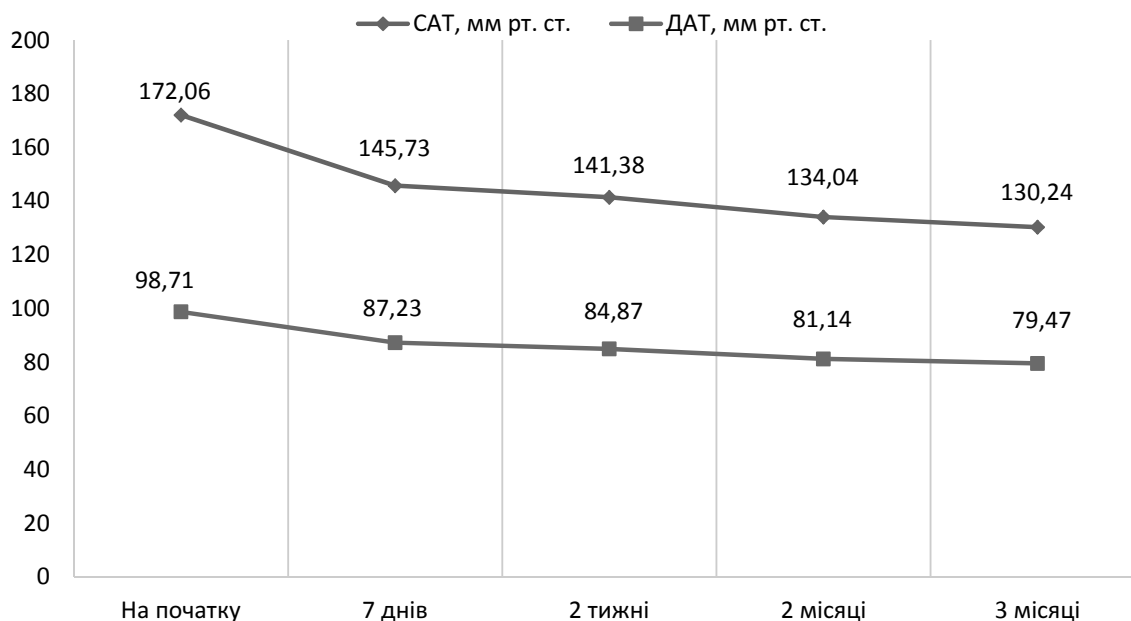


Рис. 6. Динаміка артеріального тиску на тлі прийому оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну ($n=4103$). * $p < 0,001$ для показників САТ/ДАТ на початку та після завершення дослідження.

ження тиску до нормальних показників (САТ 120–129 мм рт. ст.). Цільовий ДАТ 70–80 мм рт. ст. доцільно розглядати для всіх пацієнтів, незалежно від рівнів ризику та коморбідностей. За результатами ТРІУМФ-3 контрольована терапія протягом 3 міс супроводжувалася досягненням цільових значень АТ (< 140/90 мм рт. ст.) у 73,4 % учасників дослідження; у 59,1 % пацієнтів АТ був \leq 130/80 мм рт. ст.

Переносимість терапії. Терапія з використанням оригінальної ФК периндоприлу, індапаміду та амлодипіну характеризувалася доброю переносимістю. У цілому тільки 26 (0,63 %) хворих мали побічні реакції. Найчастіше спостерігалися кашель (n=7), набряки нижніх кінцівок (n=8) та гіпотензія (n=9). У всіх перерахованих випадках частота побічних реакцій становила \sim 0,2 %. Слід зазначити, що на попередніх етапах дослідження ТРІУМФ також відзначалася добра переносимість досліджуваної ФК. Такі результати, з низькою частотою побічних реакцій, були цілком очікуваними, оскільки пацієнти до початку дослідження протягом не менше місяця згідно з даними анамнезу приймали різні варіанти антигіпертензивної терапії з використанням ІАПФ (\sim 70 %), БКК (\sim 46 %) та діуретиків (\sim 58 %).

Прихильність до лікування в дослідженні ТРІУМФ-3. Показник прихильності до лікування визначався у 2955 пацієнтів до початку та після 2-місячного застосування потрійної ФК периндоприлу, індапаміду та амлодипіну. Використання 1 таблетки замість трьох з кожним діючим інгредієнтом окремо спрощує режим прийому препарату, робить його найбільш зручним для пацієнта, а отже, сприяє підвищенню прихильності і в результаті – ефективності лікування. Саме таку аргументацію наводять чинні міжнародні та вітчизняні настанови з лікування АГ, рекомендуючи здебільшого використовувати ФК антигіпертензивних засобів. Слід зазначити, що початкова прихильність до лікування більшої частини (63,0 %) учасників програми ТРІУМФ-3 була низькою, 27,5 % – мали помірний показник і тільки 9,5 % – високий. Після 2 міс терапії (95 % хворих приймали 1 таблетку 1 раз на добу) ситуація істотно змінилася: чисельність хворих з низькою прихильністю зменшилася у \sim 8 разів, а з високою – зросла майже вдвіть (табл. 4).

Крім того, більшість пацієнтів дослідження ТРІУМФ-3 були задоволені призначеною терапією – відповідна оцінка «задоволеності лікуванням» становила 9,29 бала з 10 можливих.

Порівняльний аналіз результатів досліджень ТРІУМФ-2 та ТРІУМФ-3. В обох дослідженнях брали участь амбулаторні пацієнти з АГ, жителі великих міст України, які не досягли цільових значень АТ, попри анамнестичний прийом 2 або 3 анти-

Таблиця 4

Динаміка показників прихильності до лікування оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу, індапаміду та амлодипіну в пацієнтів – учасників дослідження ТРІУМФ-3 (n=2955)

Прихильність	До лікування	Через 2 міс
Низька	1862 (63,0 %)	227 (7,7 %)*
Помірна	812 (27,5 %)	1301 (44,0 %)*
Висока	281 (9,5 %)	1427 (48,3 %)*

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування оригінальною потрійною ФК ($p < 0,001$).

Таблиця 5

Статеві та вікові характеристики пацієнтів – учасників досліджень ТРІУМФ-2 та ТРІУМФ-3

Показник	ТРІУМФ-2	ТРІУМФ-3
Чоловіки	1588 (44,66 %)	1486 (36,1 %)*
Жінки	1968 (55,34 %)	2627 (63,9 %)*
Середній вік	61,33	63,92
< 55 років	982 (27,63 %)	776 (18,9 %)*
> 55 років	2574 (72,37 %)	3337 (81,1 %)*

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в дослідженні ТРІУМФ-2 ($p < 0,001$).

гіпертензивних засобів як мінімум протягом 1 місяця. Різниця між ТРІУМФ-2 [2] та ТРІУМФ-3, насамперед, стосувалася лікарів-дослідників: в останньому брали участь сімейні лікарі, тоді як у попередньому – спеціалісти-кардіологи. Слід зазначити, що певні відмінності між популяціями хворих у названих дослідженнях стосувалися вікових та статевих характеристик пацієнтів-учасників (табл. 5). Так, у ТРІУМФ-2, за участю кардіологів, пацієнти були молодшими за віком та дещо більше чоловіків.

Певна різниця спостерігалася стосовно СС-факторів ризику (табл. 6). Незважаючи на підвищені та приблизно однакові показники ІМТ в обох програмах, у ТРІУМФ-2 майже на 4 % було більше хворих з ознаками ожиріння ($p < 0,001$), і на \sim 8 % менше – із сімейним анамнезом смертності від СС-захворювань ($p < 0,001$). Кількість курців не відрізнялася і становила \sim 22 % в обох дослідженнях. Не було суттєвої різниці і щодо стажу тютюнокуріння, досить значного в обох випадках, до 20 років. Серед пацієнтів, які спостерігалися в кардіологів, на \sim 15 % менше було осіб із рівнем загального холестерину $>$ 5,0 ммоль/л ($p < 0,001$). Не виключено, що така ситуація пов'язана з більш ак-

Таблиця 6

Серцево-судинні фактори ризику, супутні захворювання, ураження органів-мішеней та ускладнення у пацієнтів – учасників досліджень ТРІУМФ-2 та ТРІУМФ-3

Показник	ТРІУМФ-2	ТРІУМФ-3
ІМТ		
< 30 кг/м ²	1829 (55,01 %)	2301 (58,8 %)*
≥ 30 кг/м ² (ожиріння)	1496 (44,99 %)	1610 (41,2 %)*
Куріння		
Курці	774 (21,75 %)	886 (22,4 %)
Не курці	2782 (78,25 %)	3069 (77,6 %)
Сімейний анамнез		
Так	886 (26,72 %)	1152 (34,9 %)*
Ні	2430 (73,28 %)	2146 (65,1 %)*
Загальний холестерин		
< 5,0 ммоль/л	909 (32,22 %)	576 (17,7 %)*
≥ 5,0 ммоль/л	1912 (67,78 %)	2670 (82,3 %)*
Цукровий діабет	614 (17,26 %)	823 (20 %)**
Стенокардія	1024 (28,78 %)	1364 (33,2 %)*
Інфаркт міокарда	418 (11,75 %)	399 (9,7 %)**
Захворювання периферичних артерій	364 (10,23 %)	630 (15,3 %)*
ГЛШ	2630 (73,92 %)	3221 (78,3 %)*
Фібриляція передсердь	217 (6,10 %)	239 (5,8 %)
Інсульт	293 (8,23 %)	435 (10,6 %)*
Захворювання нирок	207 (5,82 %)	344 (8,4 %)*

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в дослідженні ТРІУМФ-2: * p<0,001; ** p=0,002; *** p=0,004.

тивним призначенням статинотерапії кардіологами, порівняно із сімейними лікарями.

Популяція учасників ТРІУМФ-3, тобто хворих, які перебували під наглядом сімейних лікарів, частіше мала ГЛШ, стенокардію та інсульт, а також супутні захворювання (цукровий діабет, захворювання нирок, захворювання периферичних артерій). Проте серед них рідше траплялися пацієнти, які перенесли інфаркт міокарда.

Разом з тим, середні значення АТ до участі в дослідженнях, як у хворих ТРІУМФ-2, так і ТРІУМФ-3, були приблизно однакові: ~ 173/100 і 172/99 мм рт. ст. відповідно (табл. 7). Не відрізнялася і тривалість АГ, що становила в середньому більше 11 років. В обох групах спостереження більшу частину часу, щодо тривалості захворювання, пацієнти не отримували ніякої антигіпертензивної терапії. Так, у ТРІУМФ-2 прийом відповід-

Таблиця 7

Порівняння початкових даних досліджень ТРІУМФ-2 та ТРІУМФ-3 щодо рівня артеріального тиску, тривалості АГ та антигіпертензивної терапії (M±m)

Показник	ТРІУМФ-2 (n=3556)	ТРІУМФ-3 (n=4113)
Початковий САТ, мм рт. ст.	173,05±16,92	172,06±16,78
Початковий ДАТ, мм рт. ст.	99,96±9,95	98,71±9,39
Тривалість АГ, роки	11,17±7,78 (n=3526)	11,62±7,74 (n=3794)
Тривалість антигіпертензивної терапії, роки	2,41±2,74 (n=3526)	3,50±3,52 (n=3794)

них препаратів становив усього 2,4 року, у ТРІУМФ-3 – на рік більше, 3,5 року. Тому не викликає здивування той факт, що учасники обох досліджень мали на початку програми неконтрольований високий АТ, у 90 % випадків – понад 160/100 мм рт. ст. Майже в половині учасників ТРІУМФ-2 тиск був > 180/110 мм рт. ст., у сімейних лікарів таких пацієнтів було – 41,2 % (табл. 8). Крім того, майже кожен 10-й учасник обох досліджень переніс інфаркт міокарда та/або інсульт.

За результатами антигіпертензивної терапії (прийом оригінальної ФК периндоприлу, індапаміду та амлодипіну) в обох дослідженнях спостерігалася поступове зниження АТ упродовж 3-місячного терміну. Цільових значень АТ (< 140/90 мм рт. ст.) кардіологам, порівняно із сімейними лікарями, вдалося досягнути в більшій кількості пацієнтів: 79 проти 73 %, відповідно (p<0,001). Щодо оптимальнішого контролю АТ (< 130/80 мм рт. ст.), то різниця між чисельністю хворих, у яких реєструвалися зазначені рівні тиску в ТРІУМФ-2 та ТРІУМФ-3, становила 10 %, також на користь кардіологів (рис. 7).

Досліджувана оригінальна потрійна ФК випускається з різним дозуванням діючих інгредієнтів (периндоприлу аргініну, індапаміду та амлодипіну), що дозволяє забезпечити індивідуальний підхід до лікування. Вибір початкового дозування досліджуваного лікарського засобу в ТРІУМФ-2 та ТРІУМФ-3 нічим не регламентувався і залежав від рішення лікаря-дослідника, відповідно, кардіолога або сімейного терапевта. Передбачалася також можливість корекції доз складових досліджуваного засобу під час кожного наступного візиту. Слід зазначити, що лікарі в обох дослідженнях не так часто змінювали призначене дозування потрій-

Таблиця 8

Динаміка прихильності до лікування пацієнтів – учасників досліджень ТРИУМФ-2 та ТРИУМФ-3

Прихильність до лікування	ТРИУМФ-2		ТРИУМФ-3	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
Висока	10,3 %	54,1 %	9,5 %	46,4 %*
Помірна	38,3 %	43,2 %	27,6 %	44,2 %*
Низька	51,4 %	2,7 %	62,9 %	8,3 %*

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в дослідженні ТРИУМФ-2 (p<0,001).

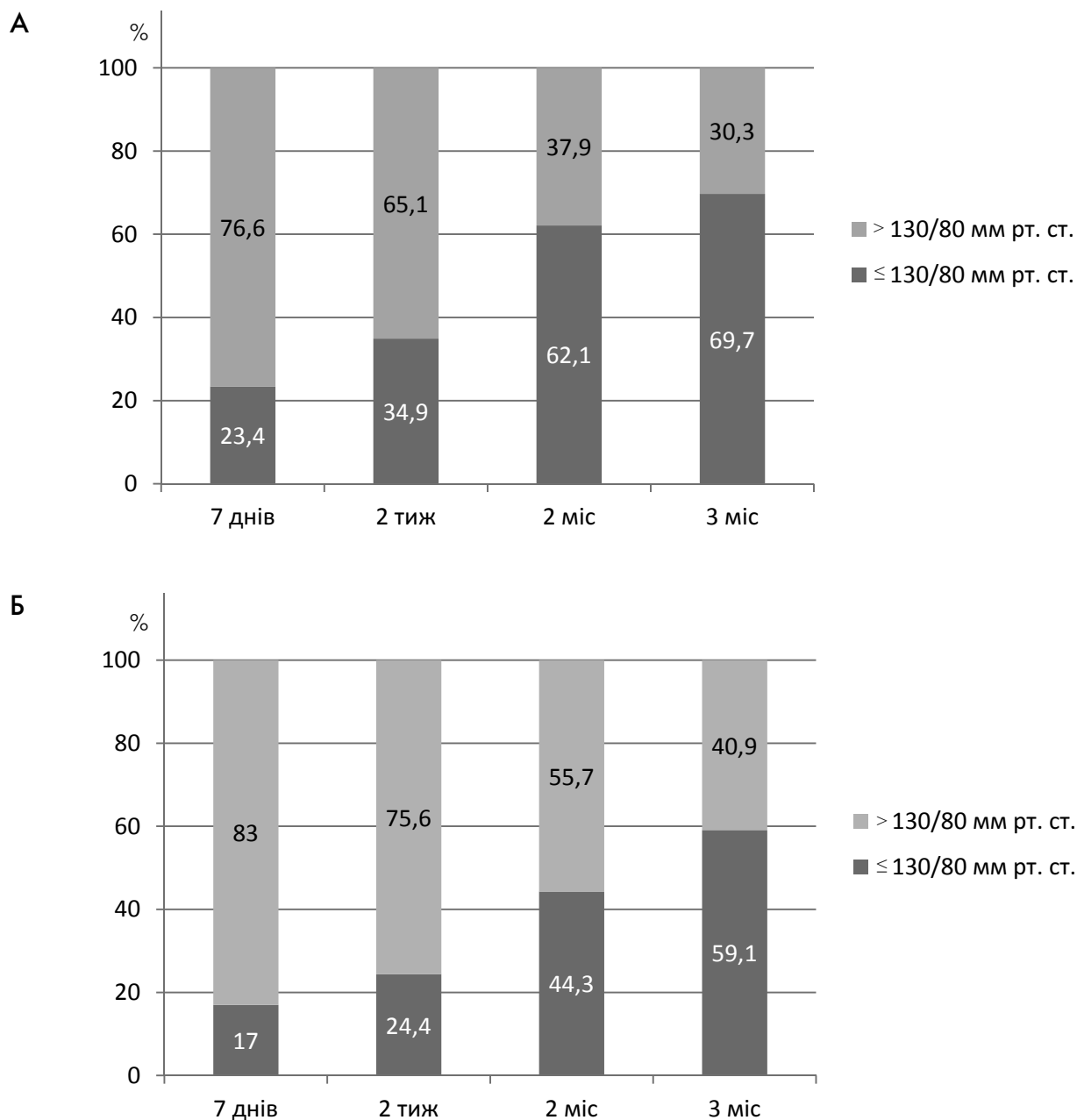


Рис. 7. Порівняння результатів досліджень ТРИУМФ-2 (А) і ТРИУМФ-3 (Б) щодо досягнення цільового рівня артеріального тиску (≤ 130/80 мм рт. ст.).

ної ФК, за увесь період це стосувалося тільки 2–4 % хворих. Причому найчастіше, як кардіологи, так і сімейні лікарі, зменшували дозу препарату на візиті через 2 місяці, відповідно у 4,3 % та 4,0 % пацієнтів. Приблизно 1 % учасників ТРІУМФ-3 на кожному візиті отримували додаткові антигіпертензивні препарати, як правило β -адреноблокатори. Кардіологи призначали інші засоби здебільшого після 2-тижневого лікування (3,6 % хворих).

Попри ефективне зниження АТ у більшості учасників, ~30 % хворих з ТРІУМФ-2 та ~40 % з ТРІУМФ-3 не досягли цільових значень АТ (зокрема $\leq 130/80$ мм рт. ст.). Хоча в програмі за участю кардіологів призначення досліджуваного препарату з максимальними дозами діючих інгредієнтів (10/2,5/10 мг) спостерігалось майже вдвічі частіше, ніж у ТРІУМФ-3 (45,3 % проти 23,4 %, відповідно), можна говорити, що в обох дослідженнях не були використані всі можливості щодо оптимального контролю АТ з використанням, за потреби, підвищених та максимальних доз потрібної ФК. Цілком зрозуміла обережність лікарів стосовно призначення високих доз антигіпертензивних засобів в амбулаторних умовах з огляду на ризик гіпотензії, інших побічних реакцій, супутню патологію та в деяких випадках на вік пацієнтів. Разом з тим за умовами протоколу дослідники могли регулярно контролювати динаміку показників АТ, а його надмірне зниження, наприклад, за результатами ТРІУМФ-3 спостерігалось тільки в 9 з більше ніж 4000 учасників. Отже, отримані результати свідчать про необхідність подальшого активного інформування спеціалістів первинної ланки (як сімейних лікарів, так і кардіологів) щодо загальноновизнаних принципів антигіпертензивної терапії, включно з використанням адекватного дозування відповідних засобів, заради поліпшення якості життя хворих та зменшення ризику СС-ускладнень.

Початкова прихильність до лікування більшості учасників ТРІУМФ-2 та ТРІУМФ-3 була дуже низькою. За даними анкетування, тільки ~10 % пацієнтів в обох дослідженнях мали цей показник, визначений як високий. Тобто тільки кожен 10-й амбулаторний пацієнт з учасників програми ТРІУМФ насправді виконував призначення лікаря і приймав рекомендовану терапію. Зауважимо, що йдеться про хворих з високим АТ, значною тривалістю захворювання, у багатьох – з ураженням органів-мішеней та перенесеними СС-ускладненнями. З іншого боку – це жителі великих міст, які відвідували кардіолога чи сімейного лікаря та мали достатній доступ до відповідної медичної інформації. Такий стан справ не є неочікуваним, оскільки недостатня прихильність

до терапії серед пацієнтів із СС-захворюваннями, включаючи АТ, залишається глобальною світовою проблемою. Для підвищення прихильності одним із найбільш ефективних способів вважається зменшення кількості призначених таблеток за рахунок використання ФК препаратів (1 таблетка замість 2 чи 3). Це стосується і антигіпертензивних засобів. Призначення ФК, що містить периндоприл, індапамід та амлодипін, в обох дослідженнях ТРІУМФ, як за участю кардіологів, так і сімейних лікарів, супроводжувалося значним підвищенням прихильності до лікування. Вагомим фактором поліпшення прихильності в зазначеній програмі, ймовірно, був і регулярний лікарський контроль клінічного стану пацієнтів та прийому антигіпертензивних засобів з можливістю корекції терапії за потреби. В результаті в обох дослідженнях ТРІУМФ показник високої прихильності до лікування зріс у ~5 разів, тоді як частка хворих з низькою прихильністю різко зменшилася.

Загалом, протягом терміну спостереження прихильність до лікування поліпшилася у 75 % хворих, яких спостерігали кардіологи, та у 70 % пацієнтів сімейних лікарів ($p=0,001$).

ВИСНОВКИ

1. За результатами програми ТРІУМФ, загальна ефективність антигіпертензивної терапії в амбулаторних хворих з артеріальною гіпертензією залишається низькою: тільки 12 % досягають цільових значень артеріального тиску, хоча близько 70 % за даними анамнезу приймають по 2 або 3 антигіпертензивні препарати. Ймовірним поясненням таких даних може бути недостатній медичний контроль щодо пацієнтів та низька прихильність до лікування в більшості з них (> 60 %).

2. В умовах амбулаторної практики сімейних лікарів використання оригінальної потрібної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну, індапаміду та амлодипіну дозволило забезпечити цільовий рівень артеріального тиску $< 140/90$ мм рт. ст. у 73,4 %, $a \leq 130/80$ мм рт. ст. – у 59,1 % пацієнтів, у яких за даними анамнезу попередній прийом 2 або 3 антигіпертензивних препаратів був неефективним.

3. За результатами дослідження ТРІУМФ-3 під впливом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну протягом 3 місяців терапії середні значення артеріального тиску статистично значуще знизилися з ~172/99 до ~130/80 мм рт. ст.; для систолічного артеріального тиску в середньому різниця становила ~42 мм рт. ст., для діастолічного – ~19 мм рт. ст.

4. Використання оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну було ефективним як у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що спостерігалися в сімейних лікарів (ТРИУМФ-3), так і у кардіологів (ТРИУМФ-2). Проте кардіологи майже вдвічі частіше використовували максимальні дози препарату, що привело до більш оптимального контролю артеріального тиску ($\leq 130/80$ мм рт. ст.) у чисельнішої групи пацієнтів: 69,7 % проти 59,1 % у сімейних лікарів.

5. Терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу, індапаміду та амлодипіну характеризувалася доброю переносимістю;

тільки у 0,6 % хворих були зафіксовані побічні реакції.

6. Регулярний лікарський нагляд, висока антигіпертензивна ефективність, зручність прийому (одна таблетка замість трьох) та добра переносимість оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну в дослідженнях ТРИУМФ-2 та ТРИУМФ-3 вірогідно обумовили суттєве поліпшення прихильності до лікування у більшості пацієнтів-учасників (75 % та 70 % відповідно). Причому показник високої прихильності протягом 2-місячного періоду спостереження зріс в обох дослідженнях майже у 5 разів, тоді як низької – різко скоротився.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження ТРИУМФ-3.

Дослідження проведено за підтримки ТОВ «Серв'є Україна».

Участь авторів: концепція і протокол дослідження – М.Л.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних, огляд літератури, написання статті – М.Л., Г.Л., І.Г., О.Л., О.М.; редагування тексту – М.Л., Г.Л.

Література

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С. та ін. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах (посібник). – К., 2016. – С. 261.
2. Лутай М.І., Лисенко Г.Ф., учасники дослідження ТРИУМФ-2. Лікування артеріальної гіпертензії фіксованою комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, блокатора кальцієвих каналів і тiazидоподібного діуретика. Результати українського багаточентрового дослідження ТРИУМФ-2 // Укр. кардіол. журн. – 2017. – № 4. – С. 16–31.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Асоціація кардіологів України / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Моріон, 2018.
4. Burnier M., Brown R.E., Ong S.H. et al. Issues in blood pressure control and the potential role of single-pill combination therapies // Int. J. Clin. Pract. – 2009. – Vol. 63 (5). – P. 790–798. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.01999.x.
5. Carvalho A.S., Santos P. Medication adherence in patients with arterial hypertension: The Relationship With Healthcare Systems' Organizational Factors // Published online. – 2019. – Oct 17. doi: 10.2147/PPA.S216091.
6. Chalmers J., Arima H., Woodward M. et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial // Hypertension. – 2014. – Vol. 63 (2). – P. 259–264. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
7. Czernichow S., Zanchetti A., Turnbull F. et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – P. 4–16. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834000be.
8. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104.
9. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D. et al. Improved blood pressure control associated with a large scale hypertension program // JAMA. – 2013. – Vol. 310 (7). – P. 699–705. doi: 10.1001/jama.2013.108769.
10. Kishore S.P., Salam A., Rodgers A. et al. Fixed-Dose Combinations for Hypertension // Lancet. – 2018. – Vol. 392 (10150). – P. 819–820. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31814-2.
11. Xie L., Frech-Tamas F., Marrett E., Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy // Curr. Med. Res. Opin. – 2014. – Vol. 26. – P. 2415–2422. doi: 10.1185/03007995.2014.964853.

ТРИУМФ-3: антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску в фокусі. Застосування трійної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів в практиці сімейного лікаря**М.І. Лутай, А.Ф. Лысенко, І.П. Голикова, А.Н. Ломаковський, О.І. Моисеєнко, за іменем учасників дослідження ТРИУМФ-3**

ГУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. Н.Д. Стражеско» НАМН України», Київ

Ціль дослідження – вивчити профіль пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АГ), які одночасно приймають два або три антигіпертензивні препарати, і оцінити результати досягнення контролю артеріального тиску (АД) в цій популяції після корекції терапії.

Матеріали та методи. В ТРИУМФ-3 (антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску в фокусі) було включено 4113 пацієнтів з АГ, які перебували під наглядом сімейних лікарів. Анамністично всі учасники (середній вік – 64 роки, 36,1 % – чоловіки) не менше 1 місяця до початку дослідження приймали 2 або 3 антигіпертензивні препарати без достаточного ефекту. Середні значення офісного АД становили 172/99 мм рт. ст., у більше 40 % пацієнтів вони перевищували 180/110 мм рт. ст. Препаратом вибору для подальшої терапії у 4103 учасників стала фіксована комбінація периндоприла аргініна, амлодипіна і індапаміда – «Триплексам» («Серв'є», Франція). Довготривале спостереження для кожного пацієнта становило 3 місяці. Пацієнти відвідували лікарів через 1–2 нед, 2 і 3 міс з початку дослідження і відповідної корекції терапії. До і через 2 міс оцінювали показник приверженості до лікування. Заключительний аналіз включав порівняння результатів ТРИУМФ-30 і ТРИУМФ-2 стосовно пацієнтів, які перебували під наглядом у сімейних лікарів і кардіологів.

Результати та обговорення. Назначення трійної фіксованої комбінації периндоприла аргініна, індапаміда і амлодипіна впродовж 3 місяців дозволило поступово знизити АД до ~130/80 мм рт. ст.; систолічне АД в середньому на ~42 мм рт. ст., діастолічне – на ~19 мм рт. ст. Цілевих рівнів < 140/90 мм рт. ст. досягли 73,4 % пацієнтів, а ≤ 130/80 мм рт. ст. – 59,1 %. У більшості (70 %) пацієнтів-учасників впродовж дослідження зріс показник високої приверженості до лікування, в середньому з 9,5 % до 46,4 %. Терапія трійної фіксованої комбінацією периндоприла аргініна, індапаміда і амлодипіна характеризувалася хорошою переносимістю.

Висновки. Застосування сімейними лікарями фіксованої комбінації периндоприла аргініна, індапаміда і амлодипіна супроводжувалося досягненням цільових рівнів АД більше ніж у 2/3 хворих з АГ, у яких попередня двох- або трьохкомпонентна терапія була неефективною. Застосування трійної фіксованої комбінацією периндоприла аргініна, індапаміда і амлодипіна було ефективним як у пацієнтів з АГ, які перебували під наглядом сімейних лікарів (ТРИУМФ-3), так і у кардіологів (ТРИУМФ-2). Однак кардіологи практично в два рази частіше використовували максимальні дози препарату, що привело до більш оптимального контролю АД (≤130/80 мм рт. ст.) у більшій кількості пацієнтів: 69,7 % порівняно з 59,1 % у сімейних лікарів. Регулярний лікарський контроль, антигіпертензивна ефективність і зручність застосування фіксованої комбінації периндоприла аргініна, індапаміда і амлодипіна, ймовірно, були визначальними факторами підвищення приверженості до лікування у більшості учасників в обох дослідженнях: 75 % – в ТРИУМФ-2 і 70 % – в ТРИУМФ-3. Причому показник високої приверженості впродовж 2-місячного періоду спостереження зріс в обох дослідженнях майже в 5 разів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, приверженість до лікування, антигіпертензивні засоби, фіксована комбінація.

TRIUMF-3: antihypertensive therapy in Ukraine – optimization of blood pressure in focus. The use of a triple fixed combination of antihypertensive drugs in the practice of a family doctor**M.I. Lutai, H.F. Lysenko, I.P. Golikova, O.M. Lomakovsky, O.I. Moiseyenko, participants in the study of TRIUMF-3**

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

The aim – to investigate the profile of patients with the uncontrolled arterial hypertension who concomitantly take two or three antihypertensive products and to evaluate the results of BP control achievement in this population after therapy adjustment.

Materials and methods. A total of 4113 patients with hypertension were invited to take part in TRIUMF-3 (antihypertensive therapy in Ukraine – optimization of blood pressure in focus) study, they were under the supervision of family doctors. Anamnesticly all participants (average age – 64; 36.1 % – are men), at least 1 month before the study, took 2 or 3 antihypertensive drugs without sufficient effect. The average values of office BP were 172/99 mm Hg, in > 40 % of patients

they exceeded 180/110 mm Hg. The drug of choice for further therapy for 4103 participants was fixed combination of perindopril arginine, amlodipine and indapamide – «Triplixam» (Servier, France). The follow-up period for each patient was 3 months. Patients visited doctors after 1-2 weeks, 2 and 3 months after the start of the study and the corresponding correction of therapy. Before and after 2 months, the indicator of adherence to treatment was assessed. The last analysis included a comparison of the results of TRIUMF-3 and TRIUMF-2 with patients who were under outpatient supervision by family doctors and cardiologists.

Results and discussion. The prescription of the original triple fixed combination for 3 months was allowed by the gradually decrease of BP to ~ 130/80 mm Hg; SBP (systolic BP) on average by ~ 42, DBP (diastolic BP) – by ~ 19 mm Hg. Target levels: < 140/90 mm Hg reached 73.4 % of patients, and ≤ 130/80 mm Hg – 59.1 %. In most patients (70 %) during the study, the rate of high adherence to treatment increased from an average of 9.5 % to 46.4 %. Triple fixed combination of perindopril arginine, indapamide and amlodipine therapy was well tolerated.

Conclusions. The use of an original triple fixed combination of perindopril arginine, indapamide and amlodipine by family doctors was accompanied by the achievement of target BP levels in more than 2/3 of patients with hypertension in whom the previous two- or three-component therapy was ineffective. The use of triple fixed combination of perindopril arginine, indapamide and amlodipine was effective in both groups of patients with hypertension observed in family doctors (TRIUMF-3) and cardiologists (TRIUMF-2). However, cardiologists used the largest doses of the drug almost twice as often, which led to more optimal BP control (≤ 130/80 mm Hg) in a larger group of patients: 69.7 % vs. 59.1 % in family doctors. Regular drug monitoring, antihypertensive efficacy, and ease of administration of a triple fixed combination of perindopril arginine, indapamide and amlodipine were likely to be determinants of increased adherence to treatment in most participants in both studies, 75 % to TRIUMF-2, and 70 % to TRIUMF-3. Moreover, the rate of high adherence during the 2-months follow-up period increased in both studies by almost 5 times.

Key words: arterial hypertension, adherence to treatment, antihypertensive drugs, fixed combination.

Список лікарів – учасників дослідження ТРІУМФ-3

Аветісянц І.В. (Харків), Артеменко С.В. (Дніпро), Бабаєва Н.М. (Харків), Бабешина Л.А. (Київ), Байдан І.С. (Одеса), Балюк Г.О. (Київ), Банщикова К.І. (Харків), Батанова І.В. (Харків), Белюх Х.І. (Львів), Білецька К.О. (Миргород), Білоус Н.М. (Харків), Білявська Е.Г. (Дніпро), Богданова Н.М. (Київ), Божок Л.В. (Хмельницький), Божок М.М. (Хмельницький), Бойко О.В. (Київ), Бондаренко О.І. (Харків), Бондаренко Т.І. (Харків), Борисова Т.В. (Київ), Бородіна Г.Ф. (Дніпро), Брасал І.М. (Харків), Василенко Л.О. (Миргород), Васильєва Л.І. (Дніпро), Васкес А.Е. (Київ), Велько (Дубенюк) В.В. (Київ), Веселова А.С. (Харків), Вечер Т.А. (Куп'янськ), Вишинська П.С. (Київ), Вишован М.В. (Полтава), Возна О.М. (Львів), Войтюк Ю.О. (Гуляйполе), Галушко Л.І. (Київ), Гаращенко Т.А. (Київ), Гарбуз О.І. (Харків), Гасюк Ю.В. (Одеса), Герасименко Л.М. (Запоріжжя), Герасименко О.М. (Дніпро), Геращенко О.В. (Київ), Глущенко С.П. (Дніпро), Голик Т.М. (Дрогобич), Гольцева Н.Ф. (Одеса), Гончар М.В. (Київ), Гордієнко Л.М. (Київ), Грабарова-Головка С.В. (Київ), Грабовська (Ангеловська) Т.Л. (Запоріжжя), Граждан А.В. (Київ), Гресь А.А. (Дніпро), Григоренко О.Г. (Дніпро), Грипас Т.В. (Харків), Грисюк Є.С. (Одеса), Гусак А.М. (Харків), Дацун І.Г. (Полтава), Дегтярева Т.І. (Харків), Демкович Н.М. (Львів), Денисенко І.М. (Київ), Дубас Л.А. (Фастів), Дудко І.В. (Запоріжжя), Заводська В.С. (Харків), Зайцева О.В. (Одеса), Зайченко Н.А. (Ірпінь), Залізник О.В. (Харків), Засядько Л.В. (Харків), Звіздарик І.В. (Львів), Звіринська І.М. (Харків), Зелінська В.С. (Київ), Золотухіна І.І. (Харків), Зубова Л.П. (Харків), Каменева О.М. (Харків), Камінська Л.І. (Київ), Кантемир Д.А. (Харків), Карпань Ю.В. (Київ), Карпенко В.П. (Хмельницький), Карпенко І.О. (Київ), Карташова В.О. (Харків), Керекеша О.А. (Харків), Кириленко М.Ю. (Київ), Кириленко Н.Г. (Харків), Кияшко В.М. (Київ), Кліменко В.В. (Київ), Кобенко Ю.В. (Київ), Кобець І.О. (Кам'янське), Коваленко Н.А. (Київ), Ковалишин Я.М. (Львів), Ковальчук В.А. (Київ), Ковальчук В.А. (Кривий Ріг), Ковтун О.В. (Дніпро), Козаченко М.О. (Київ), Колесникова А.О. (Запоріжжя), Колісниченко В.І. (Київ), Коломийцева О.Ю. (Харків), Командірич Н.М. (Дніпро), Копак О.С. (Львів), Коробська С.Г. (Дніпро), Корчагіна Д.А. (Харків), Костіна-Рубан І.К. (Кривий Ріг), Коцаба Н.В. (Дніпро), Кошелева О.М. (Харків), Кравцова О.Г. (Харків), Красюк О.М. (Київ), Кропивко В.П. (Запоріжжя), Крупенко О.М. (Ірпінь), Кугот К.В. (Дніпро), Кудик Т.В. (Львів), Кудіна Ю.В. (Київ), Кузнецова О.В. (Кременчук), Кулинич С.Є. (Харків), Кулініч К.А. (Полтава), Курчик Т.М. (Одеса), Куценко Н.М. (Дніпро), Кушнір Л.В. (Дніпро), Лапчинський А.А. (Львів), Ленчицький Н.А. (Кременчук), Литвиненко О.А. (Харків), Литвиненко О.Є. (Запоріжжя), Лифар Л.П. (Київ), Лобас М.М. (Харків), Логвинова В.А. (Запоріжжя), Лукашук В.В. (Київ), Лук'янчук Т.В. (Київ), Ляшенко Г.М. (Харків), Магдалиц Т.І. (Харків), Марцинкова Я.Д. (Київ),

Масандіка Н.А. (Харків), Мелешко І.С. (Львів), Мельникова Т.В. (Київ), Мец А.М. (Запоріжжя), Мироненко В.В. (Київ), Мирошник Т.Д. (Харків), Михайлець Ю.А. (Дніпро), Міхеєв В.М. (Дніпро), Мішина Н.Ю. (Київ), Моїсеєнко О.С. (Полтава), Нагурнік А.І. (Київ), Назаретян С.В. (Харків), Найда К.О. (Дніпро), Найдюк А.В. (Дніпро), Ніконова О.І. (Львів), Оганісян Е.В. (Полтава), Огурцова Т.В. (Харків), Опілат Н.І. (Київ), Осипчук Л.В. (Полтава), Павленко Л.М. (Київ), Пасулько О.П. (Одеса), Петренко Д.В. (Дніпро), Петровська Г.П. (Київ), Платовнова Т.В. (Одеса), Погребняк Л.О. (Полтава), Подкопаєва А.А. (Одеса), Позднякова А.О. (Запоріжжя), Попова Н.Г. (Одеса), Прасол І.М. (Харків), Присяжнюк О.І. (Київ), Проніна Л.Ю. (Київ), Радчук А.І. (Київ), Райко А.О. (Київ), Рева Д.Ю. (Харків), Рубан Є.В. (Запоріжжя), Рудік Л.С. (Кривий Ріг), Савова Г.В. (Одеса), Савченко Н.Б. (Полтава), Сажина І.А. (Запоріжжя), Саченко Т.П. (Одеса), Сеген І.Р. (Львів), Серета О.В. (Харків), Сидоренко Л.В. (Харків), Скалицька О.О. (Бакалія), Скобелева О.О. (Харків), Снурнікова Л.О. (Харків), Ставицький Є.А. (Київ), Стародубцева Н.В. (Харків), Стебельська М.М. (Кременчук), Степаненко О.С. (Харків), Столовая Т.В. (Харків), Ступицька Л.І. (Зіньків), Суслик Л.Б. (Стрий), Сухоряба С.Г. (Хмельницький), Тараненко Л.В. (Київ), Тарасун О.В. (Дніпро), Тітова С.В. (Київ), Тобаченко М.А. (Харків), Трембицька Г.Б. (Київ), Тригуб В.О. (Харків), Фрондзей Н.В. (Запоріжжя), Халавка Г.І. (Львів), Харківська М.В. (Київ), Харченко М.О. (Запоріжжя), Харченко Н.В. (Одеса), Харченко Н.Є. (Харків), Хижняк І.С. (Харків), Химко Н.Р. (Львів), Хілько С.А. (Київ), Хмара В.Т. (Харків), Ходін В.М. (Харків), Хорошавина Т.Ф. (Харків), Царичанська Л.І. (Біла Церква), Чабанова І.В. (Запоріжжя), Чевжик К.О. (Київ), Чемерис С.М. (Кременчук), Ченцов В.В. (Харків), Чепка І.М. (Львів), Чернишова Н.В. (Одеса), Чіхонатських Н.В. (Одеса), Шевченко Т.І. (Харків), Шелест Н.І. (Львів), Шелія Е.С. (Київ), Шемендюк Л.М. (Дніпро), Шемет С.П. (Дніпро), Шкутенко В.І. (Дніпро), Шугієнко С.П. (Дніпро), Шульська Л.В. (Запоріжжя), Щербакова Н.А. (Одеса), Щербіна Л.В. (Одеса), Щербіна Н.М. (Харків), Юрчик О.В. (Біла Церква), Яблонська В.Б. (Одеса), Яковчук О.С. (Київ), Яхно Н.О. (Бровари), Яценко Т.М. (Харків), Яцина Т.І. (Львів).

Факторы неблагоприятного клинического исхода инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

И.В. Поливенко¹, О.В. Гриценко², А.С. Сушков¹, А.А. Березин³,
А.Е. Березин⁴

¹ ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины», Харьков

² Харьковская медицинская академия последипломного образования

³ Запорожская медицинская академия последипломного образования

⁴ Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы – определить факторы риска неблагоприятного клинического исхода острого инфаркта миокарда (ОИМ), осложненного кардиогенным шоком (КШ).

Материалы и методы. В пилотное ретроспективное исследование были отобраны 1292 пациента, поступивших в реперфузионный центр Института общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины по поводу ОИМ для проведения ургентного первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У 54 пациентов имелись признаки КШ стадии С и выше согласно критериям Общества по сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательствам (SCAI).

Результаты и обсуждение. Частота выявления КШ среди пациентов с ОИМ, которым проводилось ургентное ЧКВ, составила 4,2 % при уровне госпитальной летальности 59,3 %. Однофакторный анализ выявил, что возраст ≥ 65 лет, предшествующая фракция выброса левого желудочка < 40 %, однососудистое поражение коронарных артерий, отсутствие сопутствующей хронической окклюзии, ухудшение состояния вследствие реперфузии и кардиальный арест являлись факторами риска госпитальной смерти больных с КШ вследствие ОИМ. Риск прогрессирования КШ был независимо связан с наличием анемического синдрома (гемоглобин крови < 118 г/л), хронической тотальной окклюзией и многососудистым поражением коронарных артерий. При проведении многофакторного регрессионного анализа было установлено, что исходная фракция выброса левого желудочка менее 40 %, многососудистое поражение и хроническая тотальная окклюзия являлись независимыми предикторами госпитальной летальности при КШ, причем два последних фактора уменьшали шансы смерти.

Выводы. КШ у пациентов с ОИМ остается серьезной проблемой даже после выполнения успешной ургентной ЧКВ, ассоциируясь с высокой госпитальной летальностью (59,3 %). Существует необходимость в разработке адаптированного национального протокола лечения КШ на основе единого регистра с целью улучшения выживаемости больных.

Ключевые слова: кардиогенный шок, инфаркт миокарда, прогноз, клиническое течение, выживаемость.

Широкое внедрение реперфузионной терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) на основе совершенствования коронарных вмешательств и развития реперфузионных сетей привело к существенному повышению выживаемости и уменьшению числа осложнений инфаркта, как острых, так и хронических [5]. Тем не менее, среди пациентов с кардиогенным шоком (КШ) вследствие ОИМ госпитальная летальность существенно не изменилась за последние 20 лет, несмотря на прогресс в медикаментозной терапии и механической циркуляторной поддержке, и остается на уровне 40–50 % [12, 15]. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют, что из всего терапевтического арсенала только ранняя и эффективная реперфузия способна снизить летальность при КШ [20]. Тем не менее эффективность реперфузионной терапии снижается по мере удлинения времени тотальной ишемии миокарда [7]. Также быстрая реперфузия сама по себе может вызывать дополнительные, часто преходящие, повреждения миокарда, что усугубляет течение КШ [25]. Кроме этого, сложность создания эффективных алгоритмов лечения на основе методов механической циркуляторной поддержки связана с широким клиническим полиморфизмом КШ, с одной стороны, и отсутствием в большинстве исследований стратификации пациентов по степени тяжести шока, с другой. Разрешить эту проблему призвана новая клиническая классификация КШ, предложенная Обществом по сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательствам (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SCAI) в 2018 г. [4]. Также следует отметить явный дефицит крупных проспективных рандомизированных исследований КШ, что обусловлено как этическими, так и методологическими трудностями рандомизации критических пациентов [20].

Таким образом, для изучения КШ по-прежнему значимыми остаются ретроспективные исследования и регистры, а поиск факторов риска неблагоприятного клинического исхода инфаркта миокарда (ИМ), осложненного КШ, с целью улучшения стратификации пациентов и адаптации алгоритмов лечения КШ к локальным реалиям представляется весьма актуальным.

Цель работы – определить факторы риска неблагоприятного клинического исхода острого инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пилотное ретроспективное исследование результатов лечения ОИМ, осложненного КШ, выполнено в реперфузионном центре Института общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины. Проведен анализ локального регистра отделения интервенционной кардиологии с палатой интенсивной терапии и рентгенхирургическим блоком в период с января 2012 г. по октябрь 2019 г. Отобраны 1292 пациента, поступивших в катетерную лабораторию по поводу ОИМ, как с элевацией, так и без элевации сегмента ST, для проведения ургентного первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У 54 пациентов имелись признаки КШ согласно критериям SCAI [4], которые были либо при поступлении, либо развились в процессе лечения, что составило 4,2 % от всех пациентов с ОИМ. Дизайн исследования представлен на *рисунке*.

Размер выборки был рассчитан из допущения, что размер эффекта составляет 0,99, статистическая мощность – 80 %, α -ошибка – 5 %, госпитальная летальность – не ниже 50 %, нефатальные кардиоваскулярные события – не ниже 17 %.

Размер выборки был рассчитан по следующей формуле:

$$\text{размер выборки} = (Z \text{ критерий} \times P \times Q \text{ критерий}) / E^2,$$

где P – пропорция пациентов с КШ в популяции больных с острым коронарным синдромом (ОКС), E – маргинальная ошибка.

Размер выборки составил 53 пациента.

Все пациенты, отобранные в исследование, или их родственники/опекуны давали при госпитализации информированное согласие на использование персональных данных согласно процедуре, утвержденной МЗ Украины. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2008 г. и одобрено локальным этическим комитетом.

Пациентов госпитализировали в реперфузионный центр отделения интервенционной кардиологии с палатой интенсивной терапии и рентгенхирургическим блоком ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины» в соответствии с локальным маршрутом пациентов с ОКС, принятым в Харьковской области. Диагноз ОИМ/ОКС, а также выбор реперфузионной стратегии определяли согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов [9, 16] и Приказу МЗ Украины № 455 от

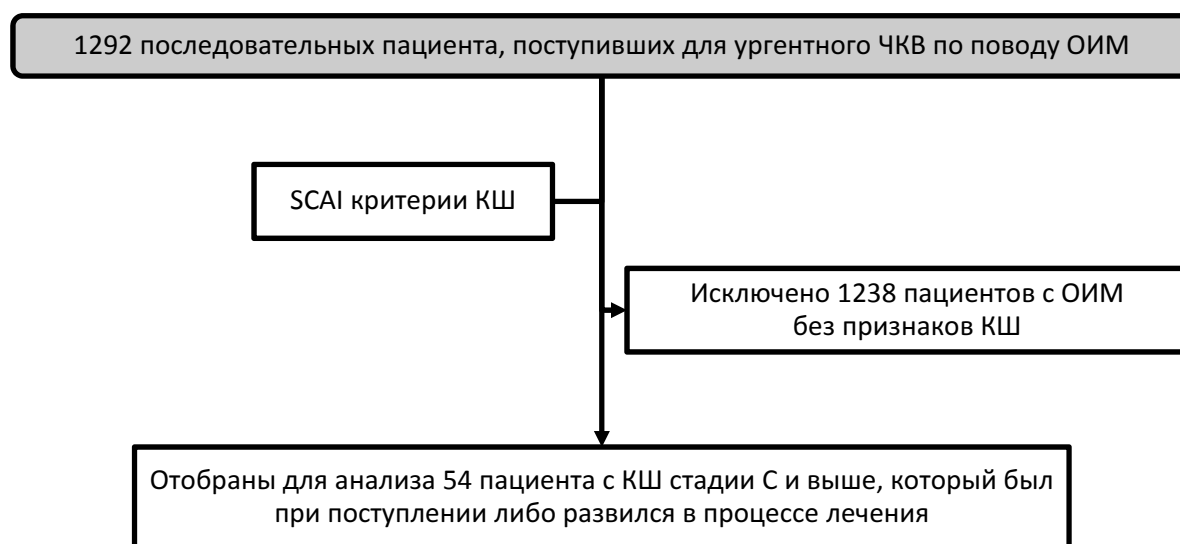


Рисунок. Дизайн исследования.

02.07.2014 р. «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST».

Традиційну коронарну ангиографію виконували в ургентному порядку сразу после госпитализации с использованием ангиографической системы Integris Allura (Philips Healthcare, Нидерланды) преимущественно через радиальный сосудистый доступ. В большинстве случаев реваскуляризация миокарда в острейший период ограничивалась стентированием только инфарктзависимой коронарной артерии металлическим стентом с лекарственным покрытием или без него по методике, определяемой оператором. Мануальную тромбаспирацию и адьювантную антитромботическую терапию также выполняли на усмотрение дежурной команды. Среднее количество использованного контраста в исследуемой группе было 150 мл (межквартильный интервал (МКИ) – 100 мл; 250 мл), а время процедуры – 55 мин (МКИ – 30 мл; 105 мл).

Клиническими конечными точками были госпитальная смерть и прогрессирование КШ, которое определялось, как увеличение SCAI стадии КШ на одну и более в течение госпитального периода.

Данные о кардиоваскулярных факторах риска и сопутствующих заболеваниях были получены при анализе первичной медицинской документации, непосредственном контакте с семейным врачом или *de novo* на протяжении госпитального периода. Сердечную недостаточность *de novo* диагностировали в соответствии с национальными рекомендациями по сердечной недостаточности [1]. Кардиальный арест диагностировали при

наличии хотя бы одного из следующих состояний: асистолия, электромеханическая диссоциация, фибрилляция желудочков или устойчивая вентрикулярная тахикардия без идентификации пульса. Под реперфузионными ухудшениями понимали дополнительное угнетение насосной функции сердца после открытия инфарктзависимой артерии, продолжавшееся более 30 мин, потребовавшее дополнительных лечебных мероприятий и клинически проявлявшееся в виде рецидивирующих нарушений ритма, системной гипотензии или отека легких.

Характер восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии визуально оценивали по шкале TIMI (тромболитис при миокардиальном ИМ) после выполнения процедуры реваскуляризации согласно следующему определению:

- степень 0 (без перфузии): отсутствует антеградный поток дистальнее участка окклюзии;
- степень 1 (проникновение без перфузии): контрастный материал проникает за пределы области обструкции, но не в состоянии контрастировать все коронарное русло дистальнее обструкции, в течение всей продолжительности съемки;
- степень 2 (частичная перфузия): контрастный материал заполняет все коронарное русло дистальнее окклюзии. Скорость распространения контрастного вещества в дистальном русле или скорость его клиренса из сосуда заметно медленнее, чем его поступление или клиренс из нормально перфузируемых соседних областей;
- степень 3 (полная перфузия): антеградный поток в дистальном русле происходит так же быстро, как антеградный поток в русле, проксимальном к обструкции, и не отличается от соседних нормально перфузируемых областей [3].

Сопутствующую хроническую тотальную окклюзию коронарной артерии диагностировали при наличии полной окклюзии хотя бы одной артерии (стеноз 99–100 %) на протяжении более 3 мес до госпитализации [6].

Продолжительность тотальной ишемии верифицировали как общее время от начала симптомов до проведения проводника в инфарктзависимую артерию.

Под многосудистым коронарным поражением понимали документированный стеноз > 50 % диаметра двух и более коронарных артерий.

Потребность в проведении внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), инотропной поддержке симпатомиметиками и переводе на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) определяли по общепринятым показаниям [9, 23].

Трансторакальную эхокардиографию выполняли на аппарате MyLab Alfa (Esaote, Италия) с использованием фазированного датчика SP2430 в первый час после госпитализации у большинства пациентов. Фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) рассчитывали по методу Симпсона согласно современным рекомендациям.

Образцы крови набирали непосредственно перед ЧКВ и в дальнейшем, исходя из клинической картины заболевания. Традиционные общеклинические исследования крови, концентрации креатинина, мочевины, электролитов, глюкозы, билирубина, липидов, выполняли в соответствии с действующими национальными рекомендациями по лечению пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST. Уровень тропонина Т измеряли с помощью портативного анализатора Cobas h232 (Roche Diagnostics, Германия). Диагностический уровень тропонина Т составлял 50–2000 нг/л.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ SPSS, версия 23 (IBM, США). Переменные и варианты были представлены как средние значения с 95 % доверительным интервалом (ДИ) для нормального распределения, а также в виде медианы и первого, третьего квартилей. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий U Манна – Уитни и точный критерий F Фишера. Для поиска предикторов госпитальной летальности применяли уни- и мультивариантный анализ с последующим вычислением величины отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ для каждого из факторов. В отобранной группе пациентов с КШ были проанализированы 15 факторов пациента, а именно: возраст, пол, локализация ИМ, инфарктзависимая артерия, стадия КШ по классификации SCAI при поступлении, длительность тотальной ишемии, исходный уровень гемоглобина и креатинина, сахарный диабет, сопутствующая хроническая сердечная недостаточ-

ность, ИМ в анамнезе, предшествующая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), сопутствующая хроническая тотальная окклюзия коронарной артерии, многосудистое коронарное поражение, кардиальный арест за время госпитализации, а также 5 факторов, связанных с лечением: прогрессирование КШ после реперфузии, феномен low-reflow, использование ВАБК, симпатомиметиков и ИВЛ. При поиске предикторов прогрессирования КШ использовали мультивариантный log-регрессионный анализ с последующей оценкой β -коэффициента, стандартной ошибки, критерия Вальда, площади (area under curve, AUC) под кривой ROC (Receiver operating curve), 95 % ДИ для каждого фактора. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления КШ у пациентов с ИМ, которым проводилось ургентное ЧКВ, в нашем исследовании составила 4,2 %, со статистически незначимым ростом с 3,0 % в 2012–2016 гг. до 4,8 % в 2017–2019 гг. ($p = 0,14$). Демографические и клинико-анатомические характеристики пациентов представлены в *табл. 1*.

Средний возраст пациентов с КШ составил 71,5 (64; 77) года, мужчин среди них было 59,3 %. Основными сопутствующими состояниями были сахарный диабет (22,2 %), артериальная гипертензия (57,9 %), ИМ в анамнезе (30,2 %), анемия (30,7 %), систолическая дисфункция ЛЖ (37,2 %), выраженная хроническая сердечная недостаточность (34,1 %) и хроническая почечная недостаточность (42,9 %). Подавляющее большинство случаев КШ (94,4 %) развилось в результате ИМ с элевацией сегмента ST, у 24,1 % пациентов развился циркуляторный арест еще до ЧКВ, в основном в результате фибрилляции желудочков. Доминирующей инфарктзависимой артерией была ПМЖА (77,8 %), также большинство (70,4 %) пациентов имели многосудистое поражение коронарных артерий, а у 35,2 % были признаки хронической тотальной окклюзии.

При поступлении пациенты с КШ распределились по стадиям SCAI следующим образом: стадия A/B – 20 (37 %); стадия C – 30 (55,6 %); стадия D – 4 (7,4 %) и стадия E – 0 пациентов.

Всем пациентам, за исключением одного, выполнили ургентное ЧКВ на инфарктзависимой артерии. В 9,4 % случаев применяли фармакоинвазивный подход с предшествующим догоспитальным тромболитическим лечением. После открытия артерии у 59,3 % пациентов отмечали выраженные реперфузионные нарушения, сопровождавшиеся прогрес-

Таблиця 1

Демографічні та клініко-анатомічні характеристики пацієнтів з кардіогенним шоком

Показатель	В целом по группе (n=54)	Выжившие пациенты (n=22)	Умершие пациенты (n=32)	P*
Возраст, годы	71,5 (64; 77)	68 (60; 73)	74 (69; 77)	0,11
Мужчины	32 (59,3 %)	15 (68,2 %)	17 (53,1 %)	0,39
Гемоглобин, г/л	128 (116; 151)	138 (119; 156)	122 (114; 135)	0,012
Креатинин, мкмоль/л	105 (92; 147)	104 (97; 139)	110 (86; 159)	0,068
Сопутствующие состояния				
Сахарный диабет	10/45 (22,2 %)	5/20 (25 %)	5/25 (20 %)	0,73
Артериальная гипертензия	22/38 (57,9 %)	11/18 (61,1 %)	11/20 (55 %)	0,70
ИМ в анамнезе	13/43 (30,2 %)	5/20 (25 %)	8/23 (34,7 %)	0,53
Анемия	12/39 (30,7 %)	4/19 (21 %)	8/20 (40 %)	0,30
ФВЛЖ < 40 %	16/43 (37,2 %)	9/20 (45 %)	7/23 (30,4 %)	0,36
ХСН III–IV ФК по NYHA	14/41 (34,1 %)	7/19 (36,8 %)	7/22 (31,8 %)	0,75
ХПН	18/42 (42,9 %)	8/20 (40 %)	10/22 (45,4 %)	0,76
Характеристика ИМ и коронарная анатомия				
ИМ с элевацией сегмента ST	51 (94,4 %)	21 (95,5 %)	30 (93,7 %)	1,0
Кардиальный арест до ЧКВ	13 (24,1 %)	5 (22,7 %)	7 (21,8 %)	1,0
Инфарктзависимая артерия				
СЛКА	3 (5,6 %)	1 (4,5 %)	2 (6,3 %)	1,0
ПМЖА	42 (77,8 %)	17 (77,3 %)	25 (78,1 %)	1,0
ОА	1 (1,9 %)	0	1 (3,1 %)	1,0
ПКА	8 (14,8 %)	4 (18,2 %)	4 (12,5 %)	0,70
Сопутствующая ХТО	19 (35,2 %)	13 (59,1 %)	6 (18,8 %)	0,004
Многососудистое поражение КА	38 (70,4 %)	21 (95,5 %)	17 (53,1 %)	0,001
Стадия КШ при поступлении				
A/B	20 (37 %)	10 (45,5 %)	10 (31,3 %)	0,39
C	30 (55,6 %)	11 (50 %)	19 (59,4 %)	0,58
D/E	4 (7,4 %)	1 (4,5 %)	3 (9,4 %)	0,64
Интервал времени до события				
Начало симптомов – госпитализация, ч	3 (2,4; 6,8)	2,9 (2,2; 5,6)	3,9 (2,8; 7)	0,026
Госпитализация – ЧКВ, ч	0,8 (0,3; 1,5)	1,3 (0,6; 3,3)	0,5 (0,3; 1,2)	0,001
Тотальное время ишемии, ч	4 (3; 10)	3 (2,9; 7,3)	4 (3; 10)	0,08
Реперфузионная и адьювантная терапия				
ЧКВ	53 (98,1 %)	22 (100 %)	31 (95,5 %)	1,0
Фармакоинвазивная реперфузия	5 (9,4 %)	2 (9,1 %)	3 (9,7 %)	1,0
Реперфузионные ухудшения	32 (59,3 %)	9 (40,1 %)	23 (71,8 %)	0,028

Таблиця 1. Продовження

Кровоток ТІМІ 0-1 в открытой артерии	9/48 (18,8 %)	2/21 (9,5 %)	7/27 (25,9 %)	0,26
Кардиальный арест после ЧКВ	19 (35,2 %)	3 (13,6 %)	16 (50 %)	0,008
ВАБК	27 (50 %)	14 (63,6 %)	13 (40,6 %)	0,17
ИВЛ	35 (64,8 %)	11 (50 %)	24 (75 %)	0,08
Инотропы/вазопрессоры	40/42 (95,2 %)	16/17 (94,1 %)	24/25 (96 %)	1,0
Один препарат	15/42 (35,7 %)	6/17 (35,3 %)	9/25 (36 %)	1,0
Два и более препарата	25/42 (59,5 %)	10/17 (58,8 %)	15/25 (60 %)	1,0

Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля – в виде n (%) или n/N (%), количественные – как медиана (первый – третий квартили). * – различия между выжившими и умершими; N – количество доступных данных; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; ХПН – хроническая почечная недостаточность; СЛКА – ствол левой коронарной артерии; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ХТО – хроническая тотальная окклюзия; КА – коронарные артерии.

сированием КШ, а у 35,2 % пациентов развился кардиальный арест после ЧКВ. В 18,8 % открытых инфарктзависимых артерий наблюдался феномен low-reflow с кровотоком ТІМІ 0-1.

У половины пациентов в перипроцедурный период использовали ВАБК, у 64,8 % потребовалось применение ИВЛ и 95,2 % нуждались в инфузии симпатомиметиков.

Госпитальная летальность пациентов с ОИМ, которым выполнялись urgentные ЧКВ, составила 3,9 %. Среди пациентов с КШ умерло 32 человека (госпитальная летальность 59,3 %). В зависимости от стадии КШ при поступлении согласно классификации SCAI летальность распределилась следующим образом – стадия А – 64,3 %; стадия В – 16,7 %; стадия С – 63,3 %; стадия D – 75 % (p = 0,15).

При сравнении подгрупп выживших и умерших пациентов оказалось, что выжившие чаще имели многососудистое поражение и хроническую тотальную окклюзию, у них реже развивались серьезные реперфузионные нарушения и кардиальный арест после ЧКВ и они меньше нуждались в ИВЛ. В остальном различий между подгруппами не обнаружено.

Факторы риска госпитальной летальности при КШ представлены в *табл. 2*. Однофакторный анализ показал, что шансы смерти при КШ повышали пожилой возраст, предшествующая дисфункция ЛЖ (ФВЛЖ < 40 %), однососудистое поражение коронарных артерий, отсутствие сопутствующей хронической окклюзии, ухудшение состояния вследствие реперфузии и кардиальный арест в процессе лечения. Кроме того, кардиальный арест после ЧКВ, длительность ИМ более 4 ч, использование ВАБК и ИВЛ были в определенной степени ассоциированы с госпитальной летальностью (p < 0,1), хотя не достигли порога статистической

значимости (*см. табл. 2*). Остальные факторы не имели связи с летальностью в нашем анализе.

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что только три фактора – предшествующая ФВЛЖ менее 40 %, многососудистое поражение и хроническая тотальная окклюзия – являлись независимыми предикторами госпитальной летальности при КШ, причем два последних фактора уменьшали шансы смерти (*табл. 3*). Ухудшение состояния пациентов после реперфузии и кардиальный арест в процессе лечения имели тенденцию независимо ассоциироваться с госпитальной летальностью, не достигнув статистически значимого порога.

Таким образом, для прогрессирования КШ наибольшее значение имели наличие анемического синдрома (гемоглобин крови менее 118 г/л), хроническая тотальная окклюзия и многососудистое поражение коронарных артерий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота выявления КШ вследствие ИМ составила в нашем исследовании 4,2 %, что существенно ниже данных крупных регистров, где частота КШ составляла 7,9–8,9 % среди пациентов со STEMI [11, 15]. Связаны эти различия, по-нашему мнению, прежде всего с тем, что значительно менее развита в Украине система реперфузионной терапии и регистрации пациентов с ОИМ предполагает недооценку истинной встречаемости КШ среди пациентов с ОИМ. В самом деле, в нашем исследовании мы обнаружили, что по мере налаживания работы реперфузионных сетей в Украине в 2017–2019 гг., частота выявления КШ постепенно возрастала. В перспективе нам следует ожидать роста пациентов с КШ в Украине вплоть до достижения

Таблиця 2

Фактори ризику госпитальної летальності при кардіогенному шоці: результати уни- і мультивариантного аналізу

Фактори	Залежна змінна: госпитальна смерть (летальність)			
	Уніваріантний аналіз		Мультивариантний аналіз	
	ОШ (95 % ДІ)	p	ОШ (95 % ДІ)	p
Вік ≥ 65 років	3,74 (1,04–13,42)	0,043	3,12 (1,00–10,3)	0,93
Чоловічої статі	1,89 (0,61–5,88)	0,96	–	
Сахарний діабет 2-го типу	0,63 (0,16–2,50)	0,98	–	
СН III/IV ФК по NYHA	0,60 (0,18–2,05)	0,97	–	
ІМ в анамнезі	1,13 (0,32–4,07)	0,95	–	
ФВЛЖ < 40 %	1,46 (1,04–2,03)	0,007	1,43 (1,01–2,02)	0,003
Многосудинне ураження	0,06 (0,01–0,45)	0,007	0,054 (0,01–0,45)	0,005
Хронічна тотальна оклюзія КА	0,16 (0,05–0,55)	0,0034	0,16 (0,05–0,55)	0,007
Реперфузійне погіршення	3,69 (1,17–11,63)	0,026	2,11 (1,01–7,50)	0,062
Кардіальний арест	5,47 (1,68–17,87)	0,005	3,50 (1,02–11,2)	0,065
Використання ВАБК	0,39 (0,13–1,19)	0,1	–	
Кардіальний арест після ЧКВ	5,71 (0,86–36,89)	0,067	–	
Використання ІВЛ	3,00 (0,94–9,54)	0,062	–	
Тотальний час ішемії ≥ 4 ч	2,7 (0,83–8,81)	0,09	–	
Кровоток ТІМІ 0-1 в відкритій артерії	3,8 (0,71–20,22)	0,12	–	
Використання симпатоміметиків	0,75 (0,06–8,98)	0,82	–	
Вихідний гемоглобін < 118 г/л	1,18 (1,29–4,73)	0,81	–	
Вихідний креатинін > 100 мкмоль/л	0,85 (0,23–3,17)	0,80	–	

уровня распространенности, характерного для зарубежных стран. Кроме того, определенное значение имеет то, что в разных регистрах используются несколько отличающиеся критерии КШ. Внедрение в клиническую практику новой классификации SCAI могло бы способствовать унификации подходов к оценке КШ и использованию общего языка для всех исследований [4].

Госпитальная летальность при КШ в нашем исследовании составила 59,3 %, что сопоставимо с данными Лондонского регистра, продемонстрировавшего летальность от 45 до 70 % среди 1890 пациентов с КШ, без тенденции к снижению в течение 9 лет [15]. В другом крупном американском регистре было отмечено значимое снижение госпитальной летальности при КШ с 44,6 % до 33,8 % с 2003 по 2010 гг. [11]. Связаны ли эти различия с разными лечебными подходами, либо

являются результатом различных критериев оценки КШ, остается неясным.

Использование ВАБК в нашем исследовании не имело влияния на летальность. Имеющиеся сегодня данные рандомизированных исследований и метаанализа [2, 21], подтверждающие отсутствие эффекта ВАБК в отношении выживаемости пациентов с КШ вследствие ОИМ, привели к понижению показаний к рутинному применению ВАБК при КШ до III класса [9]. Однако остается неясным, имеет ли раннее применение ВАБК потенциальные преимущества у пациентов с ОИМ и риском развития КШ в отношении смертности и прогрессирования КШ.

Ранее проведенные исследования показали, что факторами риска госпитальной летальности при КШ являются этиология ОКС, возраст, ИМ или аортокоронарное шунтирование в анамнезе,

Таблиця 3

Фактори прогрессирования кардиогенного шока: результаты мультивариантного анализа

Фактор	Зависимая переменная: прогрессирование кардиогенного шока					
	B	СКО	Вальд	p	AUC (95 % ДИ)	p
Мужской пол	0,243	0,168	1,447	0,161	0,506 (0,462–0,644)	0,840
Реперфузионное ухудшение	–0,050	0,077	–0,110	0,522	0,51 (0,477–0,612)	0,712
Гемоглобин > 118 г/л	–0,054	0,024	5,011	0,025	0,74 (0,598–0,882)	0,003
ТІМІ III в открытой артерии	–0,943	0,493	3,660	0,056	0,613 (0,453–0,772)	0,081
Кардиальный арест	2,073	0,718	8,330	0,004	0,626 (0,490–0,795)	0,122
ФВЛЖ < 40 %	0,242	0,200	0,221	0,238	0,522 (0,480–0,594)	0,826
Интервал времени до ЧКВ	–0,013	0,201	–0,012	0,063	0,590 (0,410–0,750)	0,446
ХТО КА	1,342	0,668	5,913	0,026	0,610 (0,520–0,780)	0,042
Многососудистое поражение	1,950	0,753	7,244	0,031	0,690 (0,517–0,811)	0,048
Константа	7,791	3,482	5,006	0,025	0,5	–

СКО – среднеквадратичная ошибка.

ишемическое повреждение мозга, низкая ФВЛЖ, нарушенная функция правого желудочка, митральная регургитация, снижение ударной работы ЛЖ и производительности сердца, систолическое артериальное давление, количество вазопрессоров, уровень лактата, синдром системного воспалительного ответа и кровотоков ТІМІ в инфарктзависимой артерии [8, 18, 24]. В нашем исследовании однофакторный анализ выявил, что возраст ≥ 65 лет, предшествующая ФВЛЖ < 40 %, однососудистое поражение коронарных артерий, отсутствие сопутствующей хронической окклюзии, ухудшение состояния вследствие реперфузии и кардиальный арест являлись факторами риска госпитальной смерти больных с ИМ с элевацией сегмента ST. Однако многофакторный анализ показал, что сниженная ФВЛЖ < 40 % (ОШ 1,43; 95 % ДИ 1,01–2,02) являлась негативным независимым предиктором госпитальной летальности, а многососудистое поражение (ОШ 0,054; 95 % ДИ 0,01–0,45) и хроническая тотальная окклюзия (ОШ 0,16; 95 % ДИ 0,05–0,55) – позитивными прогностическими факторами выживаемости. Насколько нам известно, анатомические паттерны коронарного поражения ранее не были описаны в качестве независимых предикторов смертности при КШ.

Вероятно, что сопутствующая хроническая тотальная окклюзия и многососудистое поражение коронарных артерий могут обладать определенным протекторным эффектом в отношении смерти при ОКС за счет феномена ишемического прекодиционирования. Действительно, в ряде рандомизированных клинических исследований

(COURAGE, COMPLETE) не получено существенных различий в показателях выживаемости и смертности у пациентов с ОКС и хронической коронарной окклюзией при проведении ЧКВ или оптимальной медикаментозной терапии [13, 22]. В исследовании CULPRIT-SHOCK пациенты с многососудистым поражением и ОИМ, осложненным КШ, имели лучшую выживаемость, если им выполняли вмешательство только в инфарктзависимой артерии [19].

Относительно риска развития и прогрессирования КШ обнаружено, что возраст, заболевания периферических артерий, длительное время ишемии и сниженная ФВЛЖ (< 40 %) являлись независимыми предикторами развития КШ у пациентов с ОИМ уже после госпитализации [14]. Наш анализ факторов, влияющих на динамику КШ, показал, что независимыми предикторами прогрессирования КШ были наличие анемического синдрома (гемоглобин крови менее 118 г/л) и те же анатомические паттерны коронарного поражения – хроническая тотальная окклюзия и многососудистое поражение, однако теперь они имели положительную корреляционную связь с ухудшением течения КШ. Такое разнонаправленное влияние коронарной анатомии на течение КШ и исход следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в настоящем исследовании принимали участие только пациенты с КШ не ниже стадии С, поэтому данные об ухудшении течения КШ у пациентов с многососудистым поражением и хронической тотальной окклюзией, возможно, относятся к статистической ошибке выборки, поскольку

ку часть таких пациентов была включена в исследование только после получения данных о прогрессировании КШ со стадии А/В в стадию С. Остальные же пациенты с «пре-шоком», у которых шок по разным причинам не развился, не были включены в анализ, что, вероятно, создает ложное впечатление об усилении влияния этих факторов на зависимую переменную. Тем не менее, остается неясным влияние предшествующей анатомии коронарного поражения как на клиническое течение КШ, так и на ближайшую и отдаленную смертность. Проведение проспективного исследования с расширением размера выборки, а также изучение факторов риска развития КШ у пациентов с ОИМ могут быть полезными для более детального изучения этого феномена.

Ограничения. Ограничениями исследования являются его ретроспективный характер и небольшой размер выборки. К тому же, значительно более высокая летальность среди пациентов, имевших КШ стадии А при поступлении, в нашем исследовании по сравнению с ранее опубликованными данными [10, 17] является следствием методологической сложности отбора больных, когда в наше исследование были включены лишь те пациенты со стадией А, у которых произошло прогрессирование КШ после госпитализации, поскольку определить стадию А среди всей когорты пациентов с ОИМ не представлялось возможным ввиду недостаточных данных в локальном регистре и распыленности критериев SCAI [4, 6].

Перспективы. Ключевой задачей в улучшении непосредственных результатов лечения ОИМ, осложненного КШ, мы видим не поиск некоей «волшебной помпы», а напротив, разработку и адаптацию алгоритмов, дающих возможность стратификации риска, борьбы с реперфузионными нарушениями, гемодинамической оценки терапии, с одной стороны, и являющихся реалистичными в отношении локальных маршрутов пациентов, системных ресурсов и возможностей эскалации механической циркуляторной поддержки, с другой. Одним из возможных путей реализации вышеупомянутой задачи может быть объединение

усилий кардиологического сообщества в рамках Украинской инициативы кардиогенного шока с целью 1) изучения результатов лечения КШ в Украине; 2) разработки и адаптации протоколов ведения пациентов с КШ с учетом локальных реалий; 3) выработки долгосрочной стратегии для улучшения результатов лечения КШ, включающей создание проспективного регистра пациентов с КШ; 4) координации усилий медицинского сообщества и административно-финансовых институтов с целью наиболее эффективного использования системных ресурсов.

ВЫВОДЫ

1. Частота возникновения кардиогенного шока у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводилось ургентное чрескожное коронарное вмешательство, составила 4,2 % при уровне госпитальной летальности 59,3 %.

2. Факторами риска госпитальной летальности пациентов с кардиогенным шоком явились возраст более 65 лет, предшествующая фракция выброса левого желудочка менее 40 %, однососудистое поражение коронарных артерий, отсутствие сопутствующей хронической окклюзии, ухудшение состояния вследствие реперфузии и кардиальный арест.

3. Фракция выброса левого желудочка менее 40 %, многососудистое поражение и хроническая тотальная окклюзии являлись независимыми предикторами госпитальной летальности при кардиогенном шоке.

4. Риск прогрессирования кардиогенного шока был независимо связан с наличием анемического синдрома (гемоглобин крови < 118 г/л), хронической тотальной окклюзии и многососудистым поражением коронарных артерий.

5. Существует необходимость в разработке адаптированного национального протокола лечения кардиогенного шока на основе единого регистра с целью повышения выживаемости пациентов.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция исследования, разработка протокола и дизайна исследования, регистрация пациентов – И.П.; сбор материала – И.П., О.Г., А.С.; статистический анализ и написание статьи – И.П., О.Г., А.С., А.А.Б., А.Е.Б.; критическая оценка, редактирование – А.Е.Б.

Література

1. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г. Воронкова // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 3.– С. 11–76.
2. Ahmad Y., Sen S., Shun-Shin M.J. et al. Intra-aortic balloon pump therapy for acute myocardial infarction: a meta-analysis // *JAMA Intern. Med.*– 2015.– Vol. 175.– P. 931–939. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0569.
3. Chesebro J.H., Knatterud G., Roberts R. et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge // *Circulation.*– 1987.– Vol. 76 (1).– P. 142–154. doi: 10.1161/01.cir.76.1.142.
4. Baran D.A., Grines C.L., Bailey S. et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock // *Catheter. Cardiovasc. Interv.*– 2019.– Vol. 94.– P. 29–37. doi: 10.1002/ccd.28329.
5. Braunwald E. The treatment of acute myocardial infarction: the Past, the Present, and the Future // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.*– 2012.– Vol. 1 (1).– P. 9–12. doi:10.1177/2048872612438026.
6. Brilakis E.S., Mashayekhi K., Tsuchikane E. et al. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. A Global Expert Consensus Document // *Circulation.*– 2019.– Vol. 140.– P. 420–433. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039797.
7. Guerchicoff A., Brener S.J., Maehara A. et al. Impact of delay to reperfusion on reperfusion success, infarct size, and clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the INFUSE-AMI Trial (INFUSE-Anterior Myocardial Infarction) // *JACC Cardiovasc. Interv.*– 2014.– Vol. 7 (7).– P. 733–740. doi: 10.1016/j.jcin.2014.01.166.
8. Harjola V.P., Lassus J., Sionis A. et al. CardShock Study Investigators; GREAT Network. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock // *Eur. J. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 17.– P. 501–509. doi: 10.1002/ejhf.260.
9. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 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.
10. Jentzer J.C., van Diepen S., Barsness G.W. et al. Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2019.– Vol. 74 (17).– P. 2117–2128. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.077.
11. Kolte D., Khera S., Aronow W.S. et al. Trends in Incidence, Management, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating ST-Elevation Myocardial Infarction in the United States // *J. Am. Heart Assoc.*– 2014.– Vol. 3.– P. e000590. doi: 10.1161/JAHA.113.000590.
12. Mandawat A., Rao S.V. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiogenic Shock // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2017.– Vol. 10.– P. e004337. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004337.
13. Mehta S.R., Wood D.A., Storey R.F. et al; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction // *New Engl. J. Med.*– 2019.– Vol. 381 (15).– P. 1411–1421. doi: 10.1056/NEJMoa1907775.
14. Obling L., Frydland M., Hansen R. et al. Risk factors of late cardiogenic shock and mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.*– 2018.– Vol. 7 (1).– P. 7–15. doi: 10.1177/2048872617706503.
15. Rathod K.S., Koganti S., Iqbal M.B. et al. Contemporary trends in cardiogenic shock: Incidence, intra-aortic balloon pump utilisation and outcomes from the London Heart Attack Group // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.*– 2018.– Vol. 7 (1).– P. 16–27. doi: 10.1177/2048872617741735.
16. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (3).– P. 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
17. Schrage B., Dabboura S., Yan I. et al. Application of the SCAI classification in a cohort of patients with cardiogenic shock // *Catheter. Cardiovasc. Interv.*– 2020.– Jan 11. doi: 10.1002/ccd.28707.
18. Sleeper L.A., Reynolds H.R., White H.D. et al. A severity scoring system for risk assessment of patients with cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial and Registry // *Am. Heart J.*– 2010.– Vol. 160.– P. 443–450. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.024.
19. Thiele H., Akin I., Sandri M. et al. for the CULPRIT-SHOCK Investigators: PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock // *New Engl. J. Med.*– 2017.– Vol. 377.– P. 2419–2432. doi: 10.1056/NEJMoa1710261.
20. Thiele H., Ohman E.M., Desch S. et al. Management of cardiogenic shock // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 1223–1230. doi: 10.1093/eurheartj/ehv051.
21. Thiele H., Zeymer U., Thelemann N. et al. Intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II Trial // *Circulation.*– 2018.– Vol. 139.– P. 395–403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038201.
22. Thomas M.P., Bates E.R. Update on primary PCI for patients with STEMI // *Trends. Cardiovasc. Med.*– 2017.– Vol. 27 (2).– P. 95–102. doi: 10.1016/j.tcm.2016.06.010.
23. Trost J.C., Hillis L.D. Intra-aortic balloon counterpulsation // *Am. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 97 (9).– P. 1391–1398.
24. Van Diepen S., Katz J.N., Albert N.M. et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.*– 2017.– Vol. 136.– P. e232–e268. doi: 10.1161/CIR.0000000000000525.
25. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury // *New Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 357.– P. 1121–1135. doi: 10.1056/NEJMra071667.

Фактори несприятливого клінічного наслідку інфаркту міокарда, ускладненого кардіогенним шоком: результати одноцентрового ретроспективного дослідженняІ.В. Полівенко¹, О.В. Гриценко², О.С. Сушков¹, О.О. Березін³, О.Є. Березін⁴¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», Харків² Харківська медична академія післядипломної освіти³ Запорізька медична академія післядипломної освіти⁴ Запорізький державний медичний університет

Мета роботи – визначити чинники ризику несприятливого клінічного наслідку гострого інфаркту міокарда (ГІМ), ускладненого кардіогенним шоком (КШ).

Матеріали і методи. У пілотне ретроспективне дослідження були відібрані 1292 пацієнти, скеровані до реперфузійного центру Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України з приводу ГІМ для проведення ургентного первинного перкутанного коронарного втручання (ПКВ). У 54 пацієнтів були ознаки КШ стадії С та вище згідно з критеріями Товариства із серцево-судинної ангіографії та втручань (SCAI).

Результати та обговорення. Частота випадків КШ серед пацієнтів з ГІМ, яким проводилося ургентне ПКВ, становила 4,2 % при рівні госпітальної летальності 59,3 %. Однофакторний аналіз виявив, що вік ≥ 65 років, початкова фракція викиду лівого шлуночка < 40 %, односудинне ураження коронарних артерій, відсутність супутньої хронічної оклюзії, погіршення стану внаслідок реперфузії та кардіальний арешт були чинниками ризику госпітальної смерті хворих із КШ унаслідок ГІМ. Ризик прогресування КШ був незалежно пов'язаний з наявністю анемічного синдрому (гемоглобін крові < 118 г/л), хронічної тотальної оклюзії та багатосудинним ураженням коронарних артерій. При проведенні багатофакторного регресійного аналізу встановлено, що початкова фракція викиду лівого шлуночка менше 40 %, багатосудинні ураження та хронічна тотальна оклюзія були незалежними предикторами госпітальної летальності при КШ, при цьому два останніх фактори зменшували шанси смерті.

Висновок. КШ у пацієнтів з ГІМ залишається серйозною проблемою навіть після виконання успішного ургентного ПКВ, яке асоціюється з високою госпітальною летальністю (59,3 %). Існує необхідність у розробленні адаптованого національного протоколу лікування КШ на основі єдиного реєстру з метою поліпшення виживання хворих.

Ключові слова: кардіогенний шок, інфаркт міокарда, прогноз, клінічний перебіг, виживаність.

Predictors of unfavorable clinical outcomes of myocardial infarction complicated cardiogenic shock: results of single center retrospective studyI.V. Polivenok¹, O.V. Gritsenko², O.S. Sushkov¹, O.O. Berezin³, O.E. Berezin⁴¹ V.T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine³ Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhia, Ukraine⁴ Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The aim – to search for risk factors of adverse clinical outcome of acute myocardial infarction (AMI) complicated by cardiogenic shock (CS).

Materials and methods. In pilot retrospective study 1,292 consecutive patients with AMI treated by emergent percutaneous coronary intervention (PCI) in the reperfusion center of Zaitsev V.T. Institute for General and Emergency Surgery NAMS of Ukraine were selected. 54 out of 1292 patients (4.2 %) matched the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) criteria of CS stage C and higher either on admission or during hospitalization.

Results and discussion. The overall hospital mortality in patients with CS due to AMI in our series was 59.3 %. Univariate analysis revealed that the age of 65 and higher, left ventricular ejection fraction < 40 %, a single-vessel coronary lesion, absence of concomitant chronic total occlusion (CTO), reperfusion deterioration and cardiac arrest were the only risk factors for hospital death in CS patients. The risk of CS progression was independently associated with anemic syndrome (Hb < 118 g/l), chronic total occlusion, and multivessel coronary disease. In a multivariate logistic regression the preexisting LV EF < 40 %, single-vessel disease and absence of CTO were found as the independent predictors of hospital mortality in CS.

Conclusions. CS in patients with AMI still be a significant challenge even after successful PCI, associated with high in-hospital mortality (59.3 %). There is an unmet need for development and implementation of an adjusted registry-based national protocol for CS management in order to improve patient survival.

Key words: cardiogenic shock, myocardial infarction, prognosis, clinical course, survival.

УДК 616.13-004.6+616.127-005.4]-036.82/86"456
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.3.3648>

Клініко-функціональні особливості післяінфарктного перебігу ішемічної хвороби серця на тлі кардіореабілітаційних заходів (із проведенням велотренувань у другій фазі реабілітації) при 3-річному спостереженні

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

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

Мета роботи – вивчити клініко-функціональні характеристики пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) та пройшли другий етап кардіореабілітації (КР) з фізичними тренуваннями (ФТ), при спостереженні протягом трьох років.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 91 пацієнта (чоловіки) з первинним ІМ із зубцем Q за відсутності протипоказань до КР. Лікування проводили відповідно до сучасних рекомендацій; при госпіталізації виконано ургентну коронароангіографію зі стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії. Залежно від обсягу реабілітаційних заходів пацієнти були розподілені на дві групи: 1-шу групу становили 47 осіб, яким на ранньому післястаціонарному етапі були призначені ФТ на велоергометрі; 2-гу – 44 пацієнти, яким КР проводили лише у вигляді дистанційної ходьби та комплексів ЛФК. Усім пацієнтам при виписуванні зі стаціонару проведено тест з дозованим фізичним навантаженням на велоергометрі, ехокардіографію, дослідження показників ліпідного обміну. Повторні обстеження проведені в динаміці через 4 міс (термін, що відповідав завершенню програми 30 ФТ), через 1, 2 та 3 роки.

Результати та обговорення. У вихідному стані пацієнти обох груп не відрізнялися за жодним із клініко-функціональних та анамнестичних показників. Про післяінфарктний перебіг судили за такими показниками: повторний ІМ, коронарне шунтування та стентування коронарних артерій. Кількість подій збільшувалася через 2 роки (7 пацієнтів у 1-й групі і 9 – у 2-й групі) та 3 роки (6 і 15 осіб відповідно). Протягом першого року всі пацієнти приймали блокатори P_2Y_{12} -рецепторів, розувастатин та β -адреноблокатори, ацетилсаліцилову кислоту приймали по 95 % пацієнтів у кожній групі; зросла кількість пацієнтів, що отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту до 81 % в 1-й групі і до 91 % у 2-й групі. Зменшення доз статинів відбувалося у міру віддалення від ІМ, що призвело до підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності з роками. Цей показник становив через 4 міс 1,82 (1,39–2,20) ммоль/л у пацієнтів 1-ї групи та 1,83 (1,49–2,21) ммоль/л у пацієнтів 2-ї групи, через 1 рік – 1,79 (1,48–2,04) та 2,80 (2,33–3,21) ммоль/л, через 2 роки – 2,48 (2,12–2,98) та 2,34 (1,93–3,01) ммоль/л, через 3 роки – 2,29 (2,15–2,49) та 2,40 (2,26–2,61) ммоль/л відповідно. Толерантність до фізичного навантаження за показником порогової потужності при кращій гемодинамічній ефективності виконання роботи суттєво зросла у 1-й групі до 140,0 (125,0–150,0) Вт через 1 рік порівняно з показником у 2-й групі ($p<0,01$). Протягом 3 років вона зберігалася високою в 1-й групі, а в 2-й групі знизилася до вихідних рівнів. Процеси післяінфарктного ремоделювання виявлялися зменшенням кінцеводіастичного об'єму та зростанням фракції викиду особливо в 1-й групі ($p<0,01$) через півроку без значної динаміки протягом 3 років.

Висновки. Проведення КР із ФТ, що складалася із 30 сеансів, сприяло зростанню толерантності до фізичного навантаження максимально після закінчення тренувань і її збереженню протягом 3 років. Важливими були аспекти психологічної реабілітації та навчання пацієнтів (38 % пацієнтів 1-ї групи продовжили ФТ самостійно в домашніх

умовах). Час початку тренувань (до 15-ї або після 40-ї доби ІМ) не вплинув на результати навантажувального тесту. Важливо, що велика частка пацієнтів продовжували приймати рекомендовані при виписуванні ліки, але вже через 1 рік дози препаратів були суттєво знижені при недостатньому контролі гемодинамічних та біохімічних показників, що призвело до зростання одного з головних чинників прогресування атеросклерозу – вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

Ключові слова: післяінфарктний перебіг, кардіологічна реабілітація, фізичні тренування, ліпідний обмін, толерантність до фізичного навантаження, ехокардіографічні показники.

Пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда (ГІМ), закономірно відносять до групи дуже високого серцево-судинного ризику [1], враховуючи що інфаркт міокарда (ІМ) робить свій вагомий внесок у показники захворюваності та смертності, оскільки ще на догоспітальному етапі помирає 30–50 % хворих. Близько 5–15 % пацієнтів з ІМ, які виписалися зі стаціонару, помирають протягом першого року, подальша щорічна летальність становить 2–5 % [6]. Поліпшення прогнозу після ІМ залежить від багатьох чинників – медичних, фінансово-економічних, а також від особистих – обізнаності, освіти, соціалізації власне пацієнта [9, 23].

Останніми роками реабілітація пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями знову привернула до себе увагу. Попри широке застосування подвійної антитромбоцитарної терапії, статинів, високотехнологічних сучасних втручань у перші години розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), ефективність кардіореабілітації (КР) у фізичному, психологічному та соціальному плані вважається не тільки доведеною, а й пріоритетною [18, 25]. Відомо, що програми КР існують у 65 % країн з високим рівнем доходу, у 27 % країн із середнім рівнем та лише у 8 % країн з низьким рівнем [23]. У Великій Британії ще до 2002 р. було поставлено завдання досягти 65 % рівня залучення в програми КР пацієнтів після ІМ, коронарного шунтування та перкутанних коронарних втручань, проте такого не відбулося. І хоча щорічно цей показник зростає, у 2016 р. у Великій Британії до КР було залучено 50 % пацієнтів, що є одним із найкращих показників в усьому світі. На підставі результатів програми *A road map From the Million Hearts Cardiac Rehabilitation Collaborative*, що проводилася у США у 2012–2016 рр., був зроблений висновок: якби ступінь участі у КР поліпшився принаймні на 70 %, то щорічно можна було б запобігти приблизно 25 000 смертей та 180 000 госпіталізацій [5]. За даними M.D. Ritchey та співавторів, протягом перших двох років ініціативи було попереджено близько 115 000 подій порівняно з тим, що сталося б, якби все залишалось на рівні 2011 р. Позитивні зміни в деяких тенденціях розвитку

подій спостерігалися за підтримки активізації національних заходів щодо запобігання серцево-судинним подіям [20].

Н. Ji та співавтори представили результати метааналізу 25 досліджень ($n=55\,035$), проведених у період з 2010 р. до серпня 2018 р. Виявлено значно нижчий ризик виникнення смерті в групі пацієнтів, які пройшли КР, ніж у групі без КР (відношення ризиків $-0,47$; 95 % ДІ $-0,56...-0,39$; $p<0,05$). За даними 14 досліджень, фізичне навантаження (ФН) пов'язане зі зниженими показниками серцевої смертності (відносний ризик (ВР) $0,40$; 95 % ДІ $0,30-0,53$; $p<0,05$) та зниженим ризиком виникнення основних побічних серцевих подій (МАСЕ) у групі КР (ВР $0,49$; 95 % ДІ $0,44-0,55$; $p<0,05$). Про переваги КР після реваскуляризації (ВР $0,69$; 95 % ДІ $0,53-0,88$; $p=0,003$) повідомлено в 11 статтях ($n=8098$), про нижчу частоту рецидивів ІМ (ВР $0,63$; 95 % ДІ $0,57-0,70$; $p<0,05$) – у 13 дослідженнях, а ризик був у групі КР [12].

Незважаючи на переваги КР, частка пацієнтів, яких скеровують для її проведення, лишається недостатньою, що обумовлено рівнем охорони здоров'я в різних країнах, кваліфікацією лікарів та певними бар'єрами з боку пацієнтів (далекі відстані до кардіореабілітаційних центрів, логістичні та фінансові аспекти, труднощі, пов'язані з необхідністю перебувати на роботі) [22].

Після ІМ важливими лишаються процеси, які впливають на клінічний перебіг ІМ та розвиток його ускладнень, прогресування атеросклеротичного процесу (не тільки прихильність до лікування). З огляду на рекомендації стосовно виписування стабільних пацієнтів на 10-ту добу ІМ, часу для надання елементарних знань із вторинної профілактики, зокрема з КР, у стаціонарі недостатньо. На другий етап КР, який раніше проводили в кардіологічних санаторіях, багато пацієнтів з медичними показаннями не потрапляють. Цілковито закономірно, що пацієнти, які ледь пройшли перший етап КР, майже не брали участі в програмах КР другого етапу, не володіють елементарними знаннями стосовно захворювання і нової поведінки, не будуть самостійно виконувати кардіореабілітаційні заходи третього етапу, який необхідно продовжувати довічно. В Україні

сьогодні відбувається відродження кардіореабілітаційних заходів для пацієнтів, які перенесли ІМ, розширюються показання проведення КР після кардіохірургії та перкутанних коронарних втручань, при серцевій недостатності, фібриляції передсердь та інших станах. У світі єдиним пояснювальним фактором не скерування на другу фазу КР є переведення в інші клініки для лікування ускладнень і стабілізації стану. Обмеженість другої фази КР (скерування в санаторій) для всіх пацієнтів, які її потребують і не мають протипоказань, унеможливує надання всебічної допомоги, що може призвести у швидкому майбутньому до зростання повторних ІМ, госпіталізацій, виходячи з того, що, за даними метааналізів, відомий вплив КР як на ці показники, так і на загальну та серцево-судинну смертність.

Останніми роками з'явилося багато літературних джерел, які підтверджують додатковий ефект КР у пацієнтів після ІМ, перкутанних коронарних втручань, аортокоронарного шунтування (АКШ). Як правило, це метааналізи, а результатів проспективних досліджень майже немає. Акцент робиться на невідповідність скерування та залучення пацієнтів у програми КР, її ефективності, обговорюються альтернативні моделі її надання/доправлення (у кардіореабілітаційних центрах, вдома, за допомогою телекомунікацій).

Мета роботи – вивчити клініко-функціональні характеристики пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда та пройшли другий етап кардіореабілітації з фізичними тренуваннями, при спостереженні протягом трьох років.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

При виконанні дослідження дотримувалися етичних принципів проведення наукових медичних обстежень за участю людини та отримали інформовану згоду на участь у дослідженні. В обстеження залучено 91 пацієнта (чоловіки) з первинним ІМ із зубцем Q за відсутності протипоказань до КР. Критеріями незалучення були рання післяінфарктна стенокардія, велика аневризма лівого шлуночка, внутрішньопорожнинне тромбоутворення, зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) до 35 % і нижче, складні порушення серцевого ритму та провідності, фібриляція передсердь на момент залучення в дослідження, блокада лівої ніжки пучка Гіса, порушення опорно-рухової системи, що заважали проведенню велоергометрії, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, онкологічні захворювання та декомпенсація супутніх захво-

рювань. За результатами коронароангіографії, абсолютним протипоказанням до дозованого фізичного навантаження (ДФН) вважали ураження всіх трьох головних коронарних артерій без відновлення коронарного кровообігу в інфарктзалежній коронарній артерії. Усі пацієнти отримували лікування відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST 2017 р. [10]; при госпіталізації проведена ургентна коронароангіографія зі стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії. Залежно від обсягу реабілітаційних заходів пацієнти були розподілені на дві групи: 1-шу (досліджувану) становили 47 осіб, яким на ранньому постстационарному етапі були призначені фізичні тренування (ФТ) на велоергометрії (ВЕМ) додатково до дистанційної ходьби та комплексів ЛФК і 2-гу (порівняння), до якої увійшли 44 пацієнти, яким КР проводили лише у вигляді дистанційної ходьби та комплексів ЛФК. Усім пацієнтам при виписуванні зі стаціонару було проведено тест з ДФН на ВЕМ, ехокардіографію, дослідження показників ліпідного обміну. Повторні обстеження в динаміці проведені через 4 міс (термін, що відповідав закінченню програми 30 ФТ), через 1, 2 та 3 роки.

При залученні в обстеження пацієнти обох клінічних груп не відрізнялися за клініко-анамнестичними та коронароангіографічними показниками (табл. 1).

Відповідно до чинних протоколів і стану в стаціонарі пацієнти отримували лікування, що передбачало подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота в дозі 75–100 мг/добу – 93,6 % пацієнтів 1-ї групи та 97,7 % пацієнтів 2-ї групи; клопідогрель у дозі 75 мг/добу – 17,0 та 15,9 % пацієнтів відповідно або тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу – 83,0 та 84,1 % осіб відповідно), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) (периндоприл або раміприл у дозі 2,5–10 мг/добу) – 76,6 та 86,4 % відповідно, β -адреноблокатори (переважно бісопролол у дозі 2,5–10 мг/добу) та статини (розувастатин у дозі 30–40 мг/добу) – 100 % в обох групах. Препарати інших груп призначали лише за наявності показань. Пацієнти зі зниженою ФВЛШ (переважно при передньо-перегородково-верхівковій локалізації ІМ) отримували антагоністи альдостерону (еплеренон).

За час спостереження в пацієнтів оцінювали такі події: повторний ІМ, АКШ, стеноз раніше встановлених стентів (рестеноз), стентування раніше відомих стенозів (у пацієнтів з ураженням більше однієї коронарної артерії за даними ургент-

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених пацієнтів

Показник	1-ша група (n=47)	2-га група (n=44)
Вік, роки	52,2 (44,0–60,0)	53,1 (46,5–60,0)
Локалізація ІМ		
Передній	24 (51,1 %)	22 (50,0 %)
Задній	23 (48,9 %)	22 (50,0 %)
Артеріальна гіпертензія	31 (65,9 %)	32 (72,7 %)
Цукровий діабет 2-го типу	9 (19,1 %)	6 (13,6 %)
СН I стадії	24 (51,1 %)	28 (63,6 %)
СН ІІА стадії	23 (48,9 %)	16 (36,3 %)
Куріння	30 (63,8 %)	33 (75,0 %)
Зловживання алкоголем	18 (38,3 %)	17 (38,6 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,7±4,1	27,9±4,3*
Скерування в санаторій	20 (42,6 %)	16 (36,4 %)
Час проведення КВГ після розвитку ангінозного болю		
До 2 год	14 (29,8 %)	89 (18,2 %)
2–6 год	17 (36,2 %)	22 (50,0 %)
Більше 6 год	16 (34,0 %)	14 (31,8 %)
Встановлення одного стента	42 (89,4 %)	39 (86,4 %)
Реваскуляризація		
Повна	29 (61,7 %)	23 (52,3 %)
Неповна	18 (38,3 %)	21 (47,7 %)
Кількість КА з гемодинамічно значущими ураженнями		
Одна	25 (53,2 %)	28 (63,6 %)
Дві	18 (38,2 %)	10 (22,7 %)
Більше двох	4 (8,5 %)	6 (13,6 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$ або як медіана (перший – третій квартилі).

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й групі ($p < 0,05$). СН – серцева недостатність; КА – коронарні артерії.

ної коронароангіографії). Госпіталізації були лише з вищезазначених причин.

На підставі отриманих результатів було створено базу даних у системі програмного забезпечення IBM SPSS версії 23.0, з обрахунком середньої варіаційного ряду (M). При аналізі кількісних ознак перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою одновибіркового критерію Колмогорова – Смірнова. При порівнянні двох незалежних груп використовували критерії Манна – Уїтні та Вілкоксона для двох залежних груп, якщо розподіл показника не відповідав нормальному. Кількісні показники, що мали розподіл, який відрізняється від нормального, були представлені у вигляді медіани й інтерквартильного розмаху (перший – третій квартилі). Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Через 1 рік усі пацієнти, залучені в дослідження, пройшли повторне обстеження. Через 2 роки обстеження пройшли 45 (95,7 %) пацієнтів 1-ї групи та 40 (90,9 %) пацієнтів 2-ї групи, через 3 роки – 45 (95,7 %) та 37 (84,1 %) хворих відповідно.

За час спостереження в пацієнтів оцінювали такі події: повторний ІМ, АКШ, рестеноз (стеноз раніше встановлених стентів), планове стентування раніше відомих стенозів при неповній реваскуляризації (у пацієнтів з ураженням більше однієї коронарної артерії за даними ургентної коронароангіографії стентування не інфарктзалежних артерій проводили відтерміновано). Усім пацієнтам при виявленні рестенозу було проведено коронар-

Таблиця 2

Показники клінічного перебігу післяінфарктного періоду в обох групах при спостереженні протягом трьох років (абс.)

Показник	1 рік		2 роки		3 роки	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
Повторний ІМ	–	1	1	2	–	2
АКШ	–	1	1	2	–	1
Стентування	2	1	3	2	5	7
Рестеноз	–	1	2	3	1	5

ну ангіопластику або стентування з відновленням коронарного кровообігу. В перший рік після ІМ стентування раніше відомих стенозів проведено 2 пацієнтам 1-ї групи та 1 пацієнту 2-ї групи; ще у 2-й групі 1 пацієнту проведено АКШ, 1 – стентування внаслідок рестенозу і у 1 хворого розвинувся повторний ІМ. На 2-му році спостереження стентування відомих стенозів проведено 3 пацієнтам 1-ї та 2 – 2-ї групи, стентування (або ангіопластику) внаслідок рестенозів – 1 та 2 пацієнтам, АКШ – 1 та 2, повторний ІМ виник у 1 та 2 пацієнтів відповідно. На третьому році спостереження стентування проведено 5 пацієнтам 1-ї групи та 7 – 2-ї групи, стентування внаслідок рестенозів у раніше встановлених стентах – 1 та 5 пацієнтам, відповідно; у 2-й групі АКШ виконано 1 пацієнту і ще у 2 виник повторний ІМ (табл. 2).

Протягом першого року 100 % пацієнтів приймали блокатори P_2Y_{12} -рецепторів (в обох групах збільшилася кількість пацієнтів, що приймали клопидогрель відповідно до рекомендацій за місцем проживання), розувастатин та β -адреноблокатори, ацетилсаліцилову кислоту приймали по 95 % пацієнтів у кожній групі; зросла кількість пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, – до 80,6 % в 1-й групі й до 90,9 % у 2-й групі. Утім із часом на амбулаторному лікуванні дози призначених при виписуванні зі стаціонару препаратів були суттєво знижені при недостатньому контролі гемодинамічних і біохімічних показників (табл. 3). З більшістю пацієнтів підтримували телефонний контакт 1 раз у 4–6 місяців та обстежували в клініці 1 раз на рік. Зі слів пацієнтів, частка тих, хто приймали ліки через 1 рік після ІМ, майже не змінювалася в наступні роки. Втім дози препаратів (статинів та β -адреноблокаторів) амбулаторно значно зменшували; дози інгібіторів АПФ також зменшували всім пацієнтам за винятком тих, у кого підвищувався артеріальний тиск. Зниження доз статинів на амбулаторному етапі у віддалений період призвело до підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) з

Таблиця 3

Середньодобові дози препаратів при спостереженні впродовж 3 років ($M \pm m$)

Показник	1-ша група	2-га група
Ацетилсаліцилова кислота, мг		
1 рік	92,8 \pm 3,1	94,5 \pm 3,0
2 роки	84,4 \pm 1,8	79,5 \pm 1,1
3 роки	83,7 \pm 2,3	77,7 \pm 2,2
Бета-адреноблокатори, мг		
1 рік	2,9 \pm 0,4	4,2 \pm 0,2
2 роки	1,7 \pm 0,5	1,2 \pm 0,3
3 роки	0,9 \pm 0,4	0,2 \pm 0,4
Інгібітори АПФ, мг		
1 рік	7,8 \pm 0,9	7,4 \pm 0,3
2 роки	2,8 \pm 0,1	5,4 \pm 0,4
3 роки	1,8 \pm 0,9	2,4 \pm 0,5
Статини, мг		
1 рік	39,6 \pm 1,5	39,4 \pm 0,9
2 роки	22,4 \pm 2,6	15,3 \pm 0,5
3 роки	10,5 \pm 1,3	5,1 \pm 0,1

роками. Цей показник становив при ГІМ у пацієнтів 1-ї групи – 2,52 (1,78–2,91), у хворих 2-ї групи – 2,54 (1,77–2,94) ммоль/л, через 4 міс – 1,82 (1,39–2,20) та 1,83 (1,49–2,21) ммоль/л відповідно, через 1 рік – 1,79 (1,48–2,04) та 2,80 (2,33–3,21) ммоль/л, через 2 роки – 2,48 (2,12–2,98) та 2,34 (1,93–3,01) ммоль/л, через 3 роки – 2,29 (2,15–2,49) та 2,40 (2,26–2,61) ммоль/л відповідно. На цьому етапі перебігу ішемічної хвороби серця в пацієнтів після ІМ невелику кількість серцево-судинних подій можна пояснити лише ефективними сучасними втручаннями в перші години ГКС та відносною прихильністю до лікування (з контролем дослідників) у перший рік після ГІМ. Отримані результати свідчать про брак усвідомлення багатьма пацієнтами та лікарями загальної практики необхідності досягнення цільових доз статинів і рівнів ХС ЛПНЩ.

Пацієнти 1-ї та 2-ї груп у вихідному стані не відрізнялися за толерантністю до фізичного навантаження (ТФН). З різних причин на санаторне лікування була скерована лише частина тих пацієнтів, яким була показана КР. Серед пацієнтів 1-ї групи санаторне лікування пройшли менше 50 % осіб, які працюють. Це стало мотиваційним фактором для раннього початку ФТ. Тому більшість пацієнтів (27; 57,4 %) почали ФТ на ВЕМ на 15-ту (11–21) добу після ІМ, решта (20; 42,6 %) – після повернення із санаторію на 40-ву (26–44) добу. Як було встановлено попередньо, на всіх етапах обстежень в динаміці 1 року не виявлено жодних відмінностей між підгрупами залежно від терміну початку ФТ, що дозволило об'єднати цих пацієнтів у одну групу для подальшого аналізу.

Через 4 міс після закінчення програми 30 ФТ, які відбувалися тричі на тиждень, пацієнти 1-ї групи продемонстрували значуще зростання ТФН за величиною порогової потужності ($p < 0,001$) (або рівнем виконаної роботи, $p < 0,001$) та поліпшення її переносимості за показником гемодинамічної ефективності виконаної роботи, що є відношенням різниці подвійного добутку на висоті навантаження і вихідних значень до рівня виконаної роботи ($\Delta\text{ПД/А}$) ($p < 0,001$). Протягом року у пацієнтів 1-ї групи не тільки зберігався рівень ТФН, якого вони досягли після закінчення програми ФТ, а й дещо збільшилося значення порогової потужності до 140,0 (125,0–150,0) Вт при незначному підвищенні показника вартості виконаної роботи, який зріс до 1,17 (0,99–1,32) ум. од., що було краще, ніж при ГІМ ($p < 0,001$). При спостереженні наступні три роки у 1-ї групі зберігалися значення показників, яких пацієнти досягли наприкінці першого року спостереження, без їх суттєвих змін (табл. 4). Необхідно зазначити, що більшість пацієнтів отримували консультації онлайн, утім протягом року (до часу контрольних обстежень) пацієнти спостерігалися за місцем проживання, що знижувало можливість контролю, своєчасного впливу та корекції відхилень цільових значень показників.

Пацієнти 2-ї групи пройшли схожий алгоритм лікування та КР при гострому ІМ, самостійно продовжували займатися рекомендованими комплексами ЛФК та здійснювали дистанційну ходьбу, але не пройшли курс ФТ на ВЕМ, утім повторні обстеження їм проводили в ті самі терміни, що й пацієнтам 1-ї групи. До 4-го місяця спостерігали підвищення рівня порогової потужності на рівні тенденції ($p = 0,059$) зі збільшенням тривалості навантажувального тесту ($p = 0,026$) при відсутності динаміки показника $\Delta\text{ПД/А}$ ($p = 0,974$). При повторному обстеженні через 1 рік показники, що вивчали, не відрізнялися від вихідних.

При обстеженні в динаміці в пацієнтів 2-ї групи ТФН знижувалася, і через три роки рівень порогової потужності зменшився до 68,0 (50,0–100,0) Вт, що дорівнювало відповідній величині виконаної роботи – 45,0 (45,0–75,0) кДж при її тривалості 15,0 (10,0–15,0) хв і показнику вартості виконаної роботи 3,41 (2,93–4,07) ум. од. (див. табл. 4).

Таким чином, за результатами тестів з ДФН при 3-річному спостереженні встановлено, що, починаючи з моменту закінчення програми ФТ на ВЕМ, яка в цьому дослідженні завершилася через 4 міс після розвитку ІМ, пацієнти 1-ї групи досягли суттєвого зростання ТФН при адекватних значеннях показників економічності виконання роботи, які в більшості пацієнтів утримувалися тривало. У пацієнтів 2-ї групи поліпшення показників відбувалося в наближений до ІМ час із поступовим їх погіршенням через 3 роки порівняно з пацієнтами 1-ї групи.

Післяінфарктне ремоделювання, яке може тривати до 6–24 міс, суттєво впливає на прогноз. Зміна геометрії, порожнин та товщини стінок лівого шлуночка – закономірний процес, який відбувається в пацієнтів після ІМ. У проведеному дослідженні своєчасна реканалізація інфарктзалежної коронарної артерії, призначення медикаментозних препаратів, що впливають на різні ланки ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, очікувано стримували прогресування серцевої недостатності, що підтверджувалося гемодинамічними показниками. Більш значуща їх динаміка відбувалася в пацієнтів 1-ї групи після закінчення програми ФТ: суттєво зменшився кінцеводіастиолічний об'єм (КДО) ($p < 0,01$), зросла ФВЛШ ($p < 0,01$), зменшення розміру порожнини лівого передсердя та товщини міжшлуночкової перегородки реєстрували на рівні тенденції. Такі структурно-геометричні зміни зберігалися протягом спостереження з незначною позитивною динамікою всіх вищезначених показників. У 2-ї групі протягом 1 року зміни показників були незначними, окрім ФВЛШ, яка дещо зросла ($p = 0,017$), утім показник КДО був вищим ($p < 0,01$), а ФВЛШ – нижчою ($p < 0,01$) порівняно з такими в осіб 1-ї групи. Такий самий характер змін зберігався при подальшому спостереженні (табл. 5). Програма ФТ сприяла стримуванню післяінфарктного ремоделювання серця з поступовим зменшенням КДО, збільшенням ударного об'єму та прогресивним зростанням ФВЛШ на час закінчення тренувань з подальшим збереженням досягнутого ефекту протягом 3 років.

ГКС, які часто бувають першою та найбільш загрозливою клінічною маніфестацією серцево-судинних захворювань, є головною причиною смерті в усьому світі. За останні десятиліття численні масштабні рандомізовані клінічні випробу-

Таблиця 4

Результати навантажувального тесту в динаміці протягом трьох років у пацієнтів двох груп, медіана (перший – третій квартилі)

Показник		1-ша група	2-га група
Wпор, Вт	ГІМ	75,0 (75,0–100,0)	75,0 (75,0–100,0)
	4 міс	125,0 (125,0–140,0)**	100,0 (75,0–100,0)#
	1 рік	140,0 (125,0–150,0)**	75,0 (75,0–100,0)#
	2 роки	125,0 (125,0–140,0)**	72,0 (50,0–100,0)#
	3 роки	130,0 (125,0–150,0)**	68,0 (50,0–100,0)#
Т, хв	ГІМ	15,0 (15,0–20,0)	15,0 (13,0–19,0)
	4 міс	25,0 (25,0–30,0)**	20,0 (15,0–20,0)**
	1 рік	25,0 (25,0–30,0)**	15,0 (15,0–20,0)#
	2 роки	20,0 (20,0–30,0)**	15,0 (15,0–20,0)#
	3 роки	20,0 (20,0–30,0)**	15,0 (10,0–15,0)#
А, кДж	ГІМ	45,0 (45,0–75,0)	45,0 (45,0–75,0)
	4 міс	113,0 (112,5–120,0)**	75,0 (45,0–75,0)**
	1 рік	117,0 (112,5–120,0)**	45,0 (45,0–75,0)#
	2 роки	113,0 (112,5–120,0)**	45,0 (45,0–75,0)#
	3 роки	115,0 (112,5–120,0)**	45,0 (45,0–75,0)#
ΔПД/А, ум. од.	ГІМ	1,75 (1,31–2,05)	1,85 (1,39–2,47)
	4 міс	0,92 (0,76–1,17)**	1,73 (1,29–2,21)#
	1 рік	1,17 (0,99–1,32)**	2,41 (1,73–3,36)#
	2 роки	1,42 (1,22–1,52)*	2,70 (1,29–2,21)#
	3 роки	1,38 (1,11–1,62)*	3,41 (2,93–4,07)**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими при першому обстеженні: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й групі: # $p < 0,01$.

вання в пацієнтів з ГКС продемонстрували переваги своєчасних втручань, включаючи антитромбоцитарну терапію, тромболізіс та ургентну коронароангіографію з подальшою ревазуляризацією [19]. Результати випробувань були внесені до національних та міжнародних протоколів лікування [10]. Дотримуючись цих настанов, використання догоспітального тромболізісу та черезшкірне коронарне втручання, призначення додаткової фармакотерапії та скерування на реабілітацію в цей час є більш поширеними [18, 25]. Останні дані свідчать про те, що цей прогрес сприяв значному зниженню смертності від серцево-судинних захворювань протягом останніх років, був більш вираженим у регіонах з високим рівнем доходу (особливо Західна Європа, Австралія, та Північна Америка) [16]. Незважаючи на чітко розроблені

рекомендації щодо ведення пацієнтів із ГКС, все ж існують суттєві відмінності щодо епідеміології, діагностики та лікування хворих з ГКС у різних країнах, що призводить до різного рівня показників захворюваності та смертності в усьому світі [7]. Відмінності результатів можуть бути спричинені особливостями самої хвороби, базовими характеристиками популяції, способами лікування та застосуванням інвазивних втручань або будь-якою іншою неврахованою змінною, зокрема соціально-економічними характеристиками населення [11].

Цікавим є дослідження про вплив соціально-економічних чинників на довготривалу виживаність після ІМ. У 2010 р. у дослідження були послідовно залучені пацієнти з першим ГІМ у віці ≤ 75 років, які вижили ≥ 30 днів, у Берні (Швейцарія), Гданську (Польща) та Луцьку (Україна) з теле-

Таблиця 5

Гемодинамічні показники в пацієнтів обох груп у динаміці трьох років спостереження, медіана (перший – третій квантилі)

Показник		1-ша група	2-га група
КДО, мл	ГІМ	123,0 (111,0–152,0)	124,0 (114,0–151,0)
	1 рік	112,0 (102,0–132,0)*	121,1 (106,6–142,0)**
	2 роки	115,0 (98,0–136,0)	120,0 (108,5–140,0)
	3 роки	110,00 (96,0–128,0)*	120,0 (110,0–130,5)#
КСО, мл	ГІМ	60,0 (47,8–79,8)	61,4 (51,1–74,8)
	1 рік	61,7 (47,0–74,0)	63,5 (52,0–78,8)
	2 роки	58,0 (46,0–76,0)	62,5 (50,0–74,8)
	3 роки	60,0 (47,5–74,0)	63,5 (52,0–78,8)
ФВЛШ, %	ГІМ	50,8 (48,4–54,0)	49,0 (47,0–53,4)
	1 рік	56,0 (53,0–60,0)*	49,3 (47,6–54,0)**
	2 роки	55,0 (51,0–56,2)	50,0 (47,2–55,0)
	3 роки	56,0 (52,7– 59,2)*	49,0 (47,6–54,0)#
ЛП, см	ГІМ	3,8 (3,6–4,2)	3,9 (3,6–4,2)
	1 рік	3,6 (3,5–4,0)	3,9 (3,5–4,2)
	2 роки	3,7 (3,4–3,9)	4,0 (3,7–4,2)
	3 роки	3,6 (3,3–3,8)	3,9 (3,6–4,1)
ТМШП, см	ГІМ	1,15 (1,03–1,22)	1,15 (1,04–1,26)
	1 рік	1,11 (1,00–1,21)	1,15 (1,06–1,27)
	2 роки	1,12 (1,00–1,25)	1,20 (1,10–1,28)
	3 роки	1,10 (1,00–1,20)	1,20 (1,09–1,30)#

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими при першому обстеженні: * $p < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й групі: # $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

фонними інтерв'ю через 3,5 року після гострої події. Було встановлено, що пацієнти з елевацією сегмента ST переважали у Гданську (80 %) та Луцьку (74 %), тоді як у Берні їх було 50,6 %. Перкутанне коронарне втручання було терапією вибору як у Берні (100 %), так і у Гданську (92 %), тоді як воно взагалі не проводилося в Луцьку. Також виявлено суттєві відмінності в лікуванні та у вторинних профілактичних заходах, включаючи КР. Загальна смертність при спостереженні упродовж 3,5 року становила 4,6 % у Берні, 8,5 % у Гданську та 14,6 % у Луцьку [14]. До 2018 р. в Україні відбувалася позитивна динаміка щодо летальності від ГІМ: цей показник у реперфузійних центрах з ургентними стентуваннями інфарктзалежної коронарної артерії становив 4,7 %, що майже втричі нижче порівняно з даними в цілому в Україні.

Наслідки ГІМ у різних регіонах та популяціях зазвичай порівнюються в рамках реєстрів, оцінюються ефекти малоінвазивних втручань різними стентами та доступами, також вивчають вплив сучасних фармакологічних препаратів, але дані про довгострокові результати, пов'язані із застосуванням комбінацій цих ліків, обмежені. У дослідженні R. Lahoud та співавторів комбінація серцевих препаратів на момент виписування зі стаціонару після ГКС тісно пов'язана з 2-річним виживанням у чоловіків та жінок, що дозволяє припустити, що етап виписування є важливим моментом для призначення вторинних профілактичних препаратів [15].

На результати проведеного дослідження з низькою частотою несприятливих подій насамперед вплинуло своєчасне ургентне відновлення кровообігу в інфарктзалежній коронарній артерії

пацієнтам обох груп: у перші 6 год від розвитку ГКС стентування проведено 66,0 % пацієнтам 1-ї групи та 68,2 % – 2-ї групи. Залучення в обстеження, окрім ФТ, передбачало проведення щонайменше 5–8 занять, що сприяло навчанню пацієнтів і їх усвідомленню необхідності виконання порад. Це виявлялося майже в однаковій кількості пацієнтів, які приймали різні групи препаратів в обох групах без відмінностей через 1 рік, 2 або 3 роки. Утім найсерйознішим питанням став виявлений факт суттєвого зниження рекомендованих доз статинів, а також інгібіторів АПФ за умови відсутності артеріальної гіпертензії. Тому важливим є додаткове пояснення і навчання необхідності досягнення конкретної мети (цільового рівня ХС ЛПНЩ) і бажаних та очікуваних непрямих ефектів інгібіторів АПФ (вплив на процеси ремоделювання).

Утім досліджень щодо спостережень пацієнтів, які пройшли другий етап КР (програм ФТ), бракує. Одним із таких є метааналіз N.V. Prabhu та співавторів, які представили результати 21 дослідження щодо ефективності другої фази КР, яку у вигляді тредмілу, велоергометрії, фізичної зарядки та вправ на гнучкість проводили на базі центру та вдома, а також за допомогою телереабілітації в пацієнтів після коронарної реваскуляризації. Автори продемонстрували значне поліпшення функціональних можливостей і рівня фізичної активності після реваскуляризації не тільки при проведенні КР у центрах, а й у домашніх умовах та за допомогою телереабілітації, які, поруч із навчанням пацієнтів, поліпшують прихильність до ДФН і тим самим збільшують функціональні можливості та якість життя [17].

Багато питань лишається щодо оптимізації термінів початку ФТ після ІМ. Згідно з літературними джерелами при стабільному стані проводити ФТ можна, починаючи з 3-ї доби [3, 21]. У США залучення у програми КР із ФТ, що складаються щонайменше з 36 сеансів, відбувається одразу після клінічної стабілізації до 21-ї доби після розвитку ІМ [21]. Попередньо нами було встановлено статистично та клінічно значуще зростання порогової потужності у всіх пацієнтів, які були залучені в програму ФТ, незалежно від її початку, через що вони були об'єднані в одну групу. Досягнутий після закінчення ФТ рівень ТФН при зниженні вартості виконаної роботи, про що свідчить гемодинамічна ефективність тесту з ДФН за даними показника ДПД/А, зберігався після ІМ у цілому в групі КР при 3-річному спостереженні.

Не менш важливим є питання тривалості збереження ефекту ФТ після їх припинення. Ми

усвідомлюємо, що неможливо екстраполювати результати ФТ через 4 міс після розвитку ІМ на перебіг ішемічної хвороби серця через 1, 2 і 3 роки. Окремі дані свідчать про те, що вже через 1–2 міс після припинення тренувань розвивався феномен зникнення тренуваності та спостерігалося погіршення стану хворих [4]. Інші дослідники вказують на збереження ефекту тренуваності протягом року [2, 8].

У нашому дослідженні проведено додатковий субаналіз серед пацієнтів 1-ї групи: 18 (38,3 %) з них щонайменше 1-2 рази на тиждень протягом двох років продовжили тренування в домашніх умовах із субмаксимальними навантаженнями, які були індивідуально розраховані в клініці. На третьому році після ІМ регулярність ФТ була втрачена, і пацієнти займалися в домашніх умовах час від часу. Було встановлено більшу ТФН у пацієнтів, які продовжили ФТ, утім відмінності з іншими пацієнтами 1-ї групи були суттєвими лише на етапі 2-річного спостереження (139 та 120 Вт; $p < 0,05$) при значно кращому гемодинамічному забезпеченні виконаної роботи через 1 рік (1,10 та 1,30 ум. од., $p > 0,05$), через 2 роки (1,35 та 1,78 ум. од., $p < 0,05$) та через 3 роки (1,28 та 1,68 ум. од., $p > 0,05$) після ГІМ. Кращі показники ТФН у пацієнтів 1-ї групи асоціювалися з позитивною динамікою ехокардіографічних показників на момент завершення програми ФТ, що свідчило як про завершення процесів пізнього післяінфарктного ремоделювання, так і про адекватність індивідуальних тренувальних режимів на рівні помірних динамічних навантажень.

Відомим фактом вважається вплив ФТ на рівень ХС ЛПНЩ [24]. З огляду на це, цікавим є новий, поки що недостатньо вивчений ефект ФТ: С. Камані та співавтори встановили зниження вмісту PCSK9 і ХС ЛПНЩ у добровольців залежно від рівня фізичної активності. Автори вважають, що вплив ФТ на ХС ЛПНЩ відбувається шляхом модуляції PCSK9 [13]. Не виключено, що в проведеному нами дослідженні виконання програми КР із ФТ певною мірою мало ефект інгібіторів PCSK9, що й приводило до статистично значущої відмінності між двома групами при річному спостереженні. Утім таке припущення потребує подальших досліджень.

Таким чином, отримані результати свідчать про додаткову ефективність КР та її фізичної складової при 3-річному спостереженні. Це підтверджує доцільність скерування на другу фазу КР усіх пацієнтів з ІМ за відсутності протипоказань. КР є невід'ємною складовою ведення таких пацієнтів, починаючи зі стаціонару. Неможливо відокремити певні компоненти КР, що відіграли провідну роль у кращих результатах ТФН та

гемодинамічних показників при 3-річному спостереженні. Пацієнти, що повністю пройшли програму ФТ, протягом 2,5 міс мали постійну нагоду тричі на тиждень обговорювати з лікарем питання стосовно не тільки динамічних та статичних, а й побутових навантажень; не менш хвилюючими та важливими були питання відмови від куріння та альтернативні можливості, оптимізація дієти, строки відновлення сексуальної активності та безпека комбінації препаратів, можливість сідати за руль та подорожувати літаком. Ймовірно, вичерпані відповіді навчали пацієнтів і справляли велику психологічну дію та адекватне з розумінням ставлення до перенесеного ІМ. Безсумнівно, це сприяло зміні багаторічних звичок, модифікації способу життя, зростанню фізичної активності й прихильності до лікування особливо в перші 6 міс після ІМ. Найкращі результати, які були отримані впродовж першого року після ІМ, свідчать про необхідність контролю таких пацієнтів зі своєчасною медикаментозною корекцією недосягнутих цільових показників. В умовах зростання телекомунікаційних можливостей, з одного боку, і несподіваних викликів та обмежень, які можуть трапитися внаслідок форсмажорних обставин, таких як поширення COVID-19, з другого боку, онлайн-консультації кардіологів-реабілітологів можуть стати доступною формою надання мультивекторних рекомендацій, котрі базуються на доказах, більшості пацієнтам з перенесеним ІМ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, аналіз літературних джерел та власних результатів, формулювання висновків – В.Ш., І.М.; збір матеріалу – Л.Б., Н.Т., О.В.

Література

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. – К., 2019. – 183 с.
2. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Карпова Э.С., Бизяева Е.А. Физические тренировки в кардиореабилитации и профилактике у больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств: границы эффективности и безопасности // Рос. кардиол. журн. – 2014. – № 6. – С. 93–98.
3. Суджаева О.А., Суджаева С.Г. Патофизиологические механизмы снижения и восстановления толерантности к физической нагрузке под влиянием физических тренировок на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума // Медицинские новости. – 2016. – № 6. – С. 45–48.
4. Чумакова Г.А., Кисилева Е.В., Алешкевич В.В., Чурсина В.И. Выбор оптимальной интенсивности тренировок у больных с инфарктом миокарда и артериальной гипертензией // Сердеч. недостаточность. – 2002. – № 5. – С. 215–217.
5. Ades P.A., Keteyian S.J., Wright J.S. et al. Increasing cardiac rehabilitation participation from 20 % to 70 %: a road map From the Million Hearts Cardiac Rehabilitation Collaborative // Mayo Clin. Proc. – 2017. – Vol. 92. – P. 234–242. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.014.
6. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 210–247. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188209.
7. Al Quait A., Doherty P. Overview of Cardiac Rehabilitation Evidence, Benefits and Utilisation // Global J. Health Science. – 2018. – Vol. 10, N 2. – P. 38–48. doi:10.5539/gjhs.v10n2p38.
8. Conraads V.M., Pattyn N., De Maeyer C. et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 179. – P. 203–210. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.155.
9. Ekblom O., Ek A., Cider A. et al. Increased Physical Activity Post-Myocardial Infarction Is Related to Reduced Mortality: Results From the SWEDEHEART Registry // J. Am. Heart

- Assoc.– 2018.– Vol. 7, N 24.– P. e010108. doi: 10.1161/JAHA.118.010108.
10. Ibanez B., James S., Agewall S. et al., ESC Scientific Document Group. 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, N 2. – P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
 11. Jakobsen L., Niemann T., Thorsgaard N. et al. Dimensions of socioeconomic status and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention // *Circ. Cardiovasc. Interv.*– 2012.– N 5.– P. 641–648. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.968271.
 12. Ji H., Fang L., Yuan L., Zhang Q. Effects of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis // *Med. Sci Monit.*– 2019.– Vol. 25.– P. 5015–5027. doi: 10.12659/MSM.917362.
 13. Kamani C.H., Gencer B., Montecucco F. et al. Stairs instead of elevators at the workplace decreases PCSK9 levels in a healthy population // *Eur. J. Clin. Invest.*– 2015.– Vol. 45, N 10.– P. 1017–1024. doi: 10.1111/eci.12480.
 14. Kämpfer J., Yagensky A., Zdrojewski T. et al. Long-term outcomes after acute myocardial infarction in countries with different socioeconomic environments: an international prospective cohort study // *BMJ Open.*– 2017.– Vol. 11; 7(8).– P. e012715. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012715.
 15. Lahoud R., Howe M., Krishnan S.M. et al. Effect of use of combination evidence-based medical therapy after acute coronary syndromes on long-term outcomes // *Am. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 109, N 2.– P. 159–164. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.024.
 16. Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A. et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. 1483–1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042.
 17. Prabhu N.V., Maiya A.G., Prabhu N.S. Impact of Cardiac Rehabilitation on Functional Capacity and Physical Activity after Coronary Revascularization: A Scientific Review // *Cardiol. Res. Pract.*– 2020.– Vol. 21.– P. 1236968. doi: 10.1155/2020/1236968.
 18. Rauch B., Davos C.H., Doherty P. et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS) // *Eur. J. Prev. Cardiol.*– 2016.– Vol. 23, N 18.– P. 1914–1939. doi: 10.1177/2047487316671181.
 19. Ribeiro H.B., Lemos P.A. Seeking actual benchmarks in acute coronary syndromes for European countries: insights from the EURHOBOP registry // *Heart.*– 2014.– Vol. 100.– P. 1147–1148. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305957.
 20. Ritchey M.D., Loustalot F., Wall H.K. et al. Million Hearts: Description of the National Surveillance and Modeling Methodology Used to Monitor the Number of Cardiovascular Events Prevented During 2012–2016 // *J. Am. Heart Assoc.*– 2017.– Vol. 6.– P. e006021. doi: 10.1161/JAHA.117.006021.
 21. Ritchey M.D., Maresh S., McNeely J. et al. Tracking cardiac rehabilitation participation and completion among medicare beneficiaries to inform the efforts of a national initiative circulation. cardiovascular quality and outcomes // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.*– 2020.– Vol. 13.– P. e005902. doi: 10.1161/circoutcomes.119.005902 PMID: 31931615.
 22. Thomas R.J., Balady G., Banka G. et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2018.– Vol. 71, N 16. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.004.
 23. Turk-Adawi K.I., Oldridge N.B., Tarima S.S. et al. Cardiac rehabilitation patient and organizational factors: What keeps patients in programs? // *J. Amer. Heart Assoc.*– 2013.– Vol. 2, N 5. doi: 10.1161/JAHA.113.000418].
 24. Wang Y., Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins // *Lipids Health Dis.*– 2017.– Vol. 16, N 1.– P. 132. doi: 10.1186/s12944-017-0515-5.
 25. Zhang Y., Cao H., Jiang P., Tang H. Cardiac rehabilitation in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention: A community-based study // *Medicine (Baltimore).*– 2018.– Vol. 97, N 8.– P. e9785. doi: 10.1097/MD.00000000000009785.

Клинико-функциональные особенности постинфарктного течения ишемической болезни сердца на фоне кардиореабилитационных мероприятий (с проведением велотренировок во второй фазе реабилитации) при 3-летнем наблюдении

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

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

Цель работы – изучить клинико-функциональные характеристики пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), которые прошли второй этап кардиореабилитации (КР) с физическими тренировками (ФТ), при наблюдении в течение трех лет.

Материалы и методы. Исследование включало 91 пациента с первичным ИМ с зубцом Q при отсутствии противопоказаний к КР. Лечение проводили согласно современным рекомендациям; при поступлении всем выполнена ургентная коронароангиография со стентированием инфарктобуловившей коронарной артерии. В зависимости от объема реабилитационных мероприятий пациенты были распределены на две группы: 1-ю группу составили 47 лиц, которым на раннем постстационарном этапе были назначены ФТ на велоэргометре; 2-ю – 44 пациента, которым КР проводили только в виде дистанционной ходьбы и комплексов ЛФК. Всем пациентам при выписке из стационара проведены тест с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре, эхокардиография, исследо-

вание показателей липидного обмена. Повторные обследования в динамике выполнены через 4 мес (срок, соответствовавший окончанию программы 30 ФТ), через 1, 2 и 3 года.

Результаты и обсуждение. В исходном состоянии пациенты обеих групп не отличались ни по одному из клинико-функциональных и анамнестических показателей. О клиническом течении судили по следующим показателям: повторный ИМ, коронарное шунтирование и стентирование коронарных артерий. Количество событий увеличивалось через 2 года (7 пациентов в 1-й группе и 9 пациентов во 2-й группе) и 3 года (6 и 15 соответственно). В течение первого года все пациенты 100 % принимали блокаторы P₂Y₁₂-рецепторов, розувастатин и β-адреноблокаторы, ацетилсалициловую кислоту принимали по 95 % пациентов в каждой группе; возросло количество пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента до 81 % в 1-й группе и 91 % во 2-й группе. Снижение доз статинов на амбулаторном этапе по мере удаления от периода острого ИМ привело к повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с годами. Этот показатель составлял через 4 мес 1,82 (1,39–2,20) ммоль /л у пациентов 1-й группы и 1,83 (1,49–2,21) ммоль /л у пациентов 2-й группы, через 1 год – 1,79 (1,48–2,04) и 2,80 (2,33–3,21) ммоль/л, через 2 года – 2,48 (2,12–2,98) и 2,34 (1,93–3,01) ммоль /л, через 3 года – 2,29 (2,15–2,49) и 2,40 (2,26–2,61) ммоль/л соответственно. Толерантность к физической нагрузке по показателю пороговой мощности при лучшей гемодинамической эффективности выполнения работы существенно возросла до 140,0 (125,0–150,0) Вт через 1 год по сравнению с показателем у пациентов 2-й группы (p<0,01). В течение 3 лет она оставалась высокой в 1-й группе, а во 2-й группе снизилась до исходных уровней. Процессы постинфарктного ремоделирования проявлялись уменьшением КДО и ростом ФВ особенно в 1-й группе (p<0,01) через полгода без значительной динамики в течение 3 лет.

Выводы. Проведение КР с ФТ, состоявшие из 30 сеансов, способствовало увеличению толерантности к физической нагрузке максимально после окончания тренировок и сохранялось в течение 3 лет. Важными были аспекты психологической реабилитации и обучения пациентов (38 % пациентов 1-й группы продолжили ФТ самостоятельно в домашних условиях). Время начала тренировок (в среднем, на 15-е или 40-е сутки ИМ) не повлияло на результаты нагрузочного теста. Важно, что большая доля пациентов продолжали принимать рекомендованные при выписке лекарства, но при 3-летнем наблюдении дозы препаратов были существенно снижены при недостаточном контроле гемодинамических и биохимических показателей, что привело к росту одного из главных факторов прогрессирования атеросклероза – уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Ключевые слова: постинфарктное течение, кардиологическая реабилитация, физические тренировки, липидный обмен, толерантность к физической нагрузке, эхокардиографические показатели.

Clinical and functional features of the post-infarction course of coronary heart disease on the background of cardiac rehabilitation (with cycling training in the II phase) at 3-year follow-up

V.O. Shumakov, I.E. Malynovska, N.M. Tereshchenko, L.M. Babiy, O.V. Voloshyna

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

The aim – to study the clinical and functional characteristics of patients after myocardial infarction (MI) who referred stage II of cardiac rehabilitation (CR) with physical training (PT) during 3 years follow-up.

Materials and methods. The study included 91 patients with primary Q-MI in the absence of contraindications to the CR. Criteria for inclusion were an early postinfarct angina, large aneurysm of the left ventricle, intracavitary formation of thrombus, the reduction of the EF to 35 % and below, complex cardiac arrhythmias and disturbances of conduction, the atrial fibrillation at the time of inclusion in the study, multivessel lesion of coronary arteries, left bundle branch block, disorders of the musculoskeletal system, which prevented holding bicycle ergometry test, acute violation of cerebral circulation in the anamnesis, cancer and decompensation of comorbidities. Treatment was carried out according to modern recommendations; at admission coronary angiography with stenting of the infarct-occluded coronary artery was performed. Depending on the volume of rehabilitation measures, the patients were divided into two groups: group 1 consisted 47 patients who in the early post-hospital phase accomplished the program of PT on the bicycle ergometer; group 2 consisted of 44 patients in whom CR was carried out only in the form of distance walking and complexes of therapeutic exercises. Dosed physical load test on a bicycle ergometer, echocardiography, lipid metabolism indexes were evaluated in all patients at discharge from hospital. All exams were performed in dynamics in 4 months (the period corresponding to the end of the program 30 PT), after 1, 2 and 3 years.

Results and discussion. At baseline the patients of both groups did not differ in any of the clinical-functional and anamnestic data. The clinical course was evaluated by the following indices: recurrent MI, coronary artery bypass grafting and stenting. Events increased after 2 (7 patients in 1 and 9 patients in 2 group) and 3 (6 and 15 patients, respectively) years. During the first year, all patients took 100 % of P₂Y₁₂ receptor blockers, rosuvastatin and beta-blockers; aspirin was used in 95 % of patients in each group; the number of patients who have received ACE inhibitors increased to 81 % in

group 1 and 91 % in group 2. A decrease in the doses of statins at the outpatient stage as they move away from acute MI has led to an increase in LDL cholesterol over the years. This index in 4 months after MI in 1st group was 1.82 (1.39–2.20) and 2nd group was 1.83 (1.49–2.21) mmol/l, after 1 year – 1.79 (1.48–2.04) and 2.80 (2.33–3.21) mmol/l, after 2 years – 2.48 (2.12–2.98) and 2.34 (1.93–3.01) mmol/l, after 3 years – 2.29 (2.15–2.49) and 2.40 (2.26–2.61) mmol/l, respectively. The tolerance to physical load with the best hemodynamic efficiency of the work has increased significantly to (140.0; 125.0–150.0) W after 1 year compared with the 2nd group ($p < 0.01$). For 3 years, it remained high in the 1st group, and it decreased to baseline levels in the 2nd group. Postinfarction remodeling processes were manifested by a decrease in EDV and an increase in EF, especially in the 1st group ($p < 0.01$) after six months without significant dynamics for 3 years.

Conclusions. CR with PT (30 sessions) contributed to an increase in exercise tolerance maximally after the end of training and lasted for 3 years. The aspects of psychological rehabilitation and health education for patients and their relatives were important (38 % of patients of the 1st group continued PT on their own at home). The training start time (on average, on the 15th or 40th day of MI) did not affect the results of the load test. It is important that a large percentage of patients continued to take the drugs recommended at discharge, but during 3 years follow up, the doses of the drugs were significantly reduced with insufficient control of hemodynamic and biochemical parameters, which led to the growth of one of the main factors in the progression of atherosclerosis – the level of low density lipoproteins.

Key words: postinfarction course, cardiac rehabilitation, physical trainings, lipid metabolism, tolerance to physical activity, echocardiographic indexes.

Однонуклеотидний поліморфізм Val66Met (rs6265) гена мозкового нейротрофічного фактора в передбаченні кінцевих точок після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

О.В. Петюніна¹, М.П. Копиця¹, О.Є. Березін²

¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

² Запорізький державний медичний університет

Мета роботи – дослідити асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), іншими біомаркерами прогнозу та комбінованою клінічною серцевою точкою, що виникла протягом 6-місячного періоду спостереження в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI).

Матеріали і методи. У дослідження залучено 256 пацієнтів після успішного відновлення кровотоку на рівні TIMI III з приводу STEMI. Однонуклеотидний поліморфізм Val66Met гена BDNF визначали за допомогою ланцюгової реакції в реальному часі. Спостереження за хворими здійснювали протягом 6 міс.

Результати та обговорення. Комбінована клінічна кінцева точка (великі серцево-судинні події та госпіталізація із серцево-судинних причин) виникла у 61 (23,8 %) пацієнта, у 195 (76,2 %) – ні. Частота ОНП Val66Met гена BDNF була такою: Val66Val – 74,2 % (n=190), Val66Met+Met66Met – 25,8 % (n=66). Не корегований мультivarіантний лінійний регресійний аналіз показав, що піковий рівень тропоніну I, вміст N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-protein natriuretic peptide, NT-proBNP), шкали SYNTAX та TIMI, а також Val66Met+Met66Met генотип ОНП Val66Met гена BDNF були незалежними предикторами виникнення комбінованої клінічної кінцевої точки. Після корекції за шкалами SYNTAX та TIMI генотип Val66Met+Met66Met (відношення шансів 1,5476; 95 % довірчий інтервал 1,1277–4,1426; p=0,0246) та біомаркер NT-proBNP (відношення шансів 1,7546; 95 % довірчий інтервал 1,0219–3,1002; p=0,046) залишилися незалежними предикторами комбінованої клінічної кінцевої точки. Криві Каплана – Мейєра продемонстрували, що пацієнти – носії генотипу Val66Val мали нижчу акумуляцію комбінованої кінцевої точки порівняно з носіями генотипу Val66Met+Met66Met (Сох-критерій, p=0,019; log-rang критерій, p=0,03).

Висновки. Однонуклеотидний поліморфізм Val66Met гена BDNF є незалежним предиктором комбінованої клінічної точки через 6 міс спостереження за пацієнтами, які перенесли STEMI.

Ключові слова: інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, поліморфізм Val66Met гена BDNF, кінцеві точки.

Незважаючи на те, що останніми роками широко застосовуються ранні реперфузійні стратегії, великі серцево-судинні події (major adverse cardiac events, MACE) та серцева недостатність (СН) залишаються найбільш поширеними причинами передчасної серцево-судинної смертності пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда з

елевацією сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) [20]. Фактично, проті напрямки, засновані на клінічній оцінці, даних трансторакальної ехокардіографії та біомаркерах некрозу міокарда, на сьогодні недостатні, щоб виділити уразливих пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [6]. Хоча деякі біо-

маркери (натрійуретичні пептиди, високочутливі серцеві тропоніни, розчинний супресор туморогенезу-2 (ST2)) використовують для стратифікації ризику в пацієнтів зі STEMI [3], проте оцінка ризику та прогнозування несприятливих клінічних подій після успішного ЧКВ з приводу STEMI залишаються недостатньо вивченими [26]. Існує перелік обмежувачів, що знижують прогностичну цінність біомаркерів, такі як похилий вік, ожиріння, цукровий діабет (ЦД), знижена фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), коморбідне ушкодження нирок та фібриляція передсердь.

Нейротрофіни належать до суперсімейства протеїнів, що регулюють проліферацію, диференціацію, виживаність та пластичність як центральних, так і периферичних нейронів. Мозковий нейротрофічний фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) – це протеїн, якому притаманні проліферативна, холінергічна, серотонінергічна та допамінергічна активності, він переважно синтезується в центральних та периферичних нейронах [22]. Пізніше експресію мРНК BDNF виявлено в міокарді, судинах, скелетних м'язах, паренхіматозних органах (легенях, селезінці, нирках), а також у вісцеральних епітеліальних клітинах, зрілих та клітинах-попередниках ендотелію [9]. У дослідженнях на тваринах виявили, що BDNF шляхом активації ядерного фактора рецепторів TrkB обумовлює виживаність ендотеліальних клітин та неоангіогенез, а також шляхом зниження апоптозу кардіоміоцитів, посилення ендотеліальної функції, регуляції кровотоку в ішемізованому міокарді та поліпшення функції лівого шлуночка після ішемічного ушкодження забезпечує кардіопротективний ефект [9].

Обсерваційні та клінічні дослідження показали жорстку зворотну асоціацію між рівнями BDNF у периферичній крові та ризиком серцевої смерті й госпіталізації у хворих із помірною і тяжкою СН та інфекційною кардіоміопатією [2, 5]. Однак рівні BDNF у циркуляції демонстрували тісну кореляцію з одонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) Val66Met гена BDNF, який передбачає заміну валіну на метіонін у 66-му кодоні [8]. Автори цієї роботи висловили припущення, що ОНП Val66Met посилює внутрішньоцелюлярний процесинг пептиду та приводить до зниження секреції BDNF, що своєю чергою пов'язане із розвитком депресії, асоційованої з ішемічною хворобою серця [18].

Мета роботи – дослідити асоціації між одонуклеотидним поліморфізмом Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактора, іншими біомаркерами прогнозу та комбінованою клінічною серцевою точкою, що виникла протягом 6-місячного періоду спостереження в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Із обстежених пацієнтів (n=341), госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» протягом періоду із січня 2016 року до лютого 2019 року, до участі в дослідженні було залучено 256 хворих, які відповідали критеріям залучення (підтвердженій STEMI, вік понад 18 років, відсутність протипоказань до тромболізу/ЧКВ) та не мали критеріїв вилучення (відома онкологічна патологія, тяжка супутня патологія (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок, клапанні вади серця, кровотеча, неможливість підписати інформовану згоду). Схему прийняття рішення про залучення в дослідження представлено на *рис. 1*.

Діагноз STEMI встановлено згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) [12] та наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST». Реваскуляризацію міокарда шляхом стентування інфарктзалежної коронарної артерії проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України та переводили до дослідницького центру на 1-шу–3-тю добу після події.

Дослідження виконували згідно з положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол № 8, 29.08.2016 р.). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Первинне ЧКВ з імплантацією непокритого металевго стента в інфарктзалежну коронарну артерію здійснено у 181 пацієнта та в 74 попередньо проводили системний тромболізис з приводу STEMI. У всіх 256 пацієнтів вдалося досягти відновлення кровотоку на рівні TIMI III. Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенектеплази (до 50 мг внутрішньовенно болюсно, з урахуванням маси тіла пацієнта) або альтеплази (100 мг внутрішньовенно краплинно протягом 2 год). Усі пацієнти отримували лікування згідно з чинними рекомендаціями [12]. Коронарну ангіографію проводили на апараті Integris Allura із застосуванням феморального або радіального доступів. Оцінювали наявність розриву атеросклеротичної бляшки, значущих стенозів в інфарктзалежній коронарній артерії, а також загальну кількість коронарних стенозів у кожного хворого.

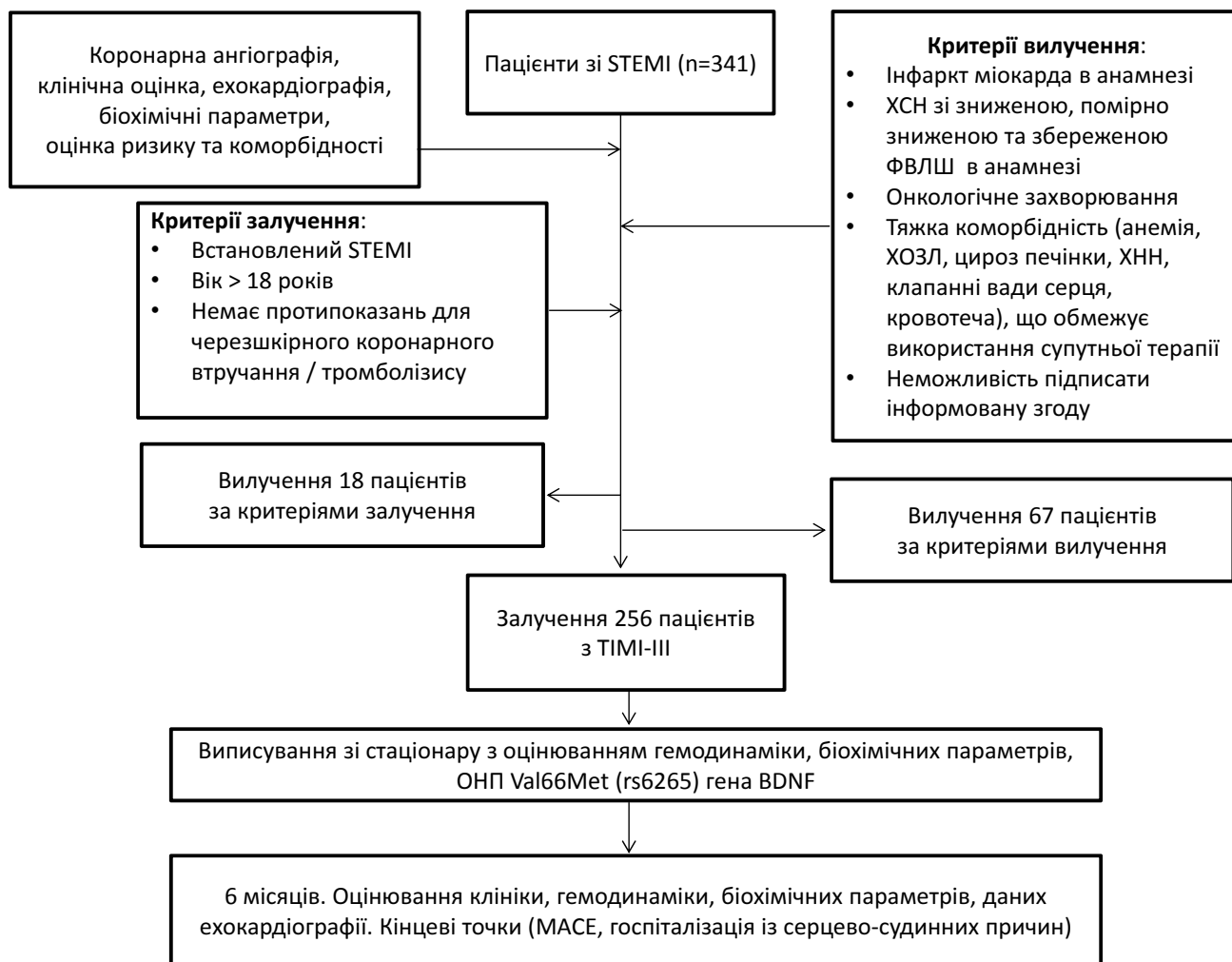


Рис. 1. Схема дослідження. ХСН – хронічна серцева недостатність; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ХНН – хронічна ниркова недостатність.

Гіперхолестеринемію діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2019) [19], артеріальну гіпертензію – згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [19], СН – згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої і хронічної СН [21], ЦД – за рекомендаціями Асоціації з цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань (2019) [4].

Ехокардіографію здійснювали впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта на апараті Toshiba Aplio 500 (модель TUS-A500) та через 6 міс спостереження. Оцінювали кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єми лівого шлуночка, ФВЛШ за Сімпсоном, об'єм та розмір лівого передсердя, показник E/e' (відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максима-

льної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху мітрального кільця).

Для визначення прогнозу STEMI використовували шкали TIMI та GRACE [7], шкалу SYNTAX – SYNTAX score (SS) – для оцінки тяжкості атеросклерозу коронарних артерій [10].

Гломерулярну фільтрацію розраховували за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) [17]. Кров для визначення рівня тропоніну I забирали перед ЧКВ та в наступні 6 та 12 год, визначали ферментативним методом – використовували пікові значення показника. Рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцеридів, глюкози натще визначали ферментативним методом. Усі загальноклінічні дослідження проводили при госпіталізації, рівень маркера біомеханічного стресу – N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-protein brain

natriuretic peptide, NT-proBNP) – визначали імунохемилюмінесцентним методом при госпіталізації та через 6 міс спостереження за допомогою набору NTproBNP-ІФА-БЕСТ (РФ), згідно з інструкцією виробника, який дозволяє проводити вимірювання в діапазоні концентрацій від 0 до 3300 пг/мл.

Дослідження однонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF (rs6265) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням реагентів TaqMan TMSNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific Assay, США). Усі біохімічні дослідження проводили в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Усі хворі, що потрапили до фінальної когорти, мали емоційні порушення субклінічного рівня та були обстежені лікарем-психіатром, який заперечив у них наявність рекурентного депресивного розладу (F 33.0-3) або депресивного епізоду різного ступеня тяжкості (F 32.0-3), також генералізованого тривожного розладу (F 41.1) та змішаного тривожного та депресивного розладу (F41.2) згідно з критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Відповідно до рекомендацій спеціаліста, досліджувані хворі не потребували лікування антидепресантами.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Розмір вибірки становив щонайменше 250 осіб та був розрахований згідно з розміром очікуваного ефекту (0,99), типом дослідження, статистичної потужності 0,2 та помилки 1-го типу 0,05, внутрішньогоспітальної смертності 7 % і смертності протягом 1 року – 14 %. Первинною кінцевою точкою вважали комбінацію МАСЕ та госпіталізацію, які виникли в перші 6 міс після виписування зі стаціонару. Великі серцево-судинні події охоплювали серцево-судинну смерть, зворотну стенокардію, заново виниклу СН. Постійні змінні представлені як середнє (M) та стандартне відхилення (SD) при нормальному розподілі або медіана і міжквартильний розмах в іншому разі. Категорійні складові представлені як частота та відсотки. Хі-квадрат тест проводили у разі нормального розподілу для визначення відмінностей між групами. У разі ненормального розподілу використовували тести Манна – Уїтні та Крускала – Волліса. Частоти алелів оцінено, всі поліморфізми протестовані згідно з розподілом Харді – Вайнберга. Для вивчення взаємовідносин між циркулюючими рівнями біомаркерів, коморбідністю та ОНП гена BDNF використовували кореляції Спірмена. Уні- та мультиваріантний лінійний регресійний аналіз використовували для визначення факторів, що передбачують

комбіновану клінічну кінцеву точку. Розрахували коефіцієнт β , стандартні похибки, відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Ми також перевірили, чи можна використати 5 загальноприйнятих генетичних моделей (рецесивна, мультиплікативна, адитивна, домінантна, наддомінантна) для пояснення процесів, що досліджуються [10]. Показники площі під кривою – area under curve (AUC), інтегральний дискримінантний індекс та індекс рекласифікації використовували для передбачувального аналізу. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Комбіновану кінцеву точку (МАСЕ та госпіталізація) визначили у 61 (23,8 %) пацієнта, у 195 (76,2 %) хворого – не виявили. Клінічну характеристику пацієнтів наведено в *табл. 1*.

Не виявилось відмінностей у двох групах за демографічними показниками, швидкістю клубочкової фільтрації, факторами ризику, окрім частоти виявлення ЦД 2-го типу та артеріальної гіпертензії, котрі частіше траплялися в пацієнтів з МАСЕ ($p=0,032$ та $p=0,0008$, відповідно; *див. табл. 1*). Пацієнти з МАСЕ були старішими, ніж без МАСЕ ($p=0,027$), в них спостерігалися вищі рівні тропоніну I та NT-proBNP, ніж у тих, що без МАСЕ ($p=0,038$ та $p=0,001$ відповідно).

Частота генотипів Val66Met гена BDNF була такою: Val66Val – 74,2 %, Val66Met+Met66Met – 25,8 %, що відповідало розподілу Харді – Вайнберга ($\chi^2=0,17$; $p>0,05$), проте суттєво відрізнялося від результатів, отриманих у попередньому дослідженні [24].

Усі пацієнти лікувалися згідно з чинним клінічним протоколом. Окрім лікування метформіном, яке частіше призначалося пацієнтам з групи МАСЕ ($p=0,046$), статистично значущих відмінностей між групами не спостерігалось.

Характеристика коронарних судин, прогностичні індекси представлені в *табл. 2*.

Ми виявили, що ризик ТІМІ у пацієнтів з МАСЕ був статистично значуще вищим, ніж без комбінованої кінцевої точки ($p=0,046$). Кількість осіб, що мали індекс SYNTAX 22–32 та ≤ 22 , в когортах статистично значуще не відрізнялася, але частота виявлення тих, в кого було значення індексу > 32 балів, була більшою у групі хворих із МАСЕ ($p=0,011$). Загальний індекс GRACE не відрізнявся в обох групах ($p=0,294$). Статистично значущих відмінностей щодо локалізації STEMІ між двома групами не виявлено, але ураження однієї судини статистично значуще частіше спо-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, залучених у дослідження

Показник	Загальна популяція пацієнтів зі STEMI (n=256)	Пацієнти з MACE (n=61)	Пацієнти без MACE (n=195)	χ^2 , p
Вік, роки	58,76±9,85	61,07±9,39	58,13±10,02	0,027
Чоловіки	198 (77,3 %)	42 (68,9 %)	156 (80,0 %)	0,070
Жінки	58 (22,7 %)	19 (31,1 %)	39 (20,0 %)	
Артеріальна гіпертензія	133 (52,0 %)	39 (63,9 %)	94 (48,2 %)	0,032
ЦД 2-го типу	50 (19,5 %)	21 (34,4 %)	29 (14,9 %)	0,0008
Куріння	89 (34,9 %)	27 (44,3 %)	62 (31,8 %)	0,074
Гіперхолестеринемія	163 (63,7 %)	42 (68,9 %)	121 (62,1 %)	0,335
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	96 (37,5 %)	24 (39,3 %)	72 (36,9 %)	0,733
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	104,67±27,56	103,68±27,77	107,50±26,96	0,389
Тропонін I (піковий), нг/мл	18,4 (5,44–87,3)	21,56 (11,55–99,45)	13,18 (5,97–68,5)	0,038
NT-proBNP, пг/мл	246,81 (26,78–610,97)	415,12 (74,45–1305,42)	202,43 (54,48–802,60)	0,001
Загальний холестерин, ммоль/л	4,97 (4,00–5,75)	5,13 (4,26–5,87)	4,89 (3,97–5,68)	0,192
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,09 (0,90–1,28)	1,12 (0,94–1,28)	1,08 (0,90–1,28)	0,534
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,00 (2,11–3,71)	3,20 (2,45–3,98)	2,86 (2,06–3,63)	0,078
Тригліцериди, ммоль/л	1,53 (1,17–2,02)	1,48 (1,17–1,83)	1,57 (1,17–2,06)	0,455
Однонуклеотидний поліморфізм Val66Met гена BDNF				0,272
Val66Val	190 (74,2 %)	42 (68,9 %)	148 (75,9 %)	
Val66Met+Met66Met	66 (25,8 %)	19 (31,1 %)	47 (24,1 %)	
Супутня терапія				
Бета-адреноблокатори	256 (100 %)	61 (100 %)	195 (100 %)	1,00
ІАПФ / БРА II	245 (95,7 %)	58 (95,1 %)	187 (95,9 %)	0,98
Клопідогрель / тикагрелор	252 (98,4 %)	58 (95,1 %)	194 (99,5 %)	0,99
Статини	256 (100 %)	61 (100 %)	195 (100 %)	1,00

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II.

стерігалосся в групі без MACE ($p=0,017$). У пацієнтів з MACE статистично значуще частіше реєстрували ураження обвідної артерії ($p=0,021$). Гемодинамічні характеристики обстежених пацієнтів представлено в *табл. 3*.

Пацієнти з MACE мали нижчу ФВЛШ ($p=0,005$), а також більші об'єм лівого передсердя ($p=0,021$) і показник діастолічної дисфункції E/e' ($p=0,042$), ніж особи, в котрих кінцевих точок не відзначено (*див. табл. 3*). Кореляційний аналіз Спірмена між тяжкістю STEMI, циркулюючими рівнями серцевих біомаркерів, коморбідністю та ОНП Val66Met гена BDNF показав, що статистично значущі асоціації виявлені між рівнем

NT-proBNP та індексом TIMI ($r=-0,33$; $p=0,001$), ФВЛШ при госпіталізації ($r=-0,42$; $p=0,003$), ожирінням ($r=-0,26$; $p=0,012$), віком ($r=0,27$; $p=0,022$) та генотипом Val66Val гена BDNF ($r=-0,41$; $p=0,003$). Шкала SYNTAX негативно корелювала з ФВЛШ ($r=-0,34$; $p=0,001$), генотипом Val66Val гена BDNF ($r=-0,26$; $p=0,001$) та позитивно – із ЦД 2-го типу ($r=0,32$; $p=0,002$).

Уні- та мультівариантний лінійний аналіз виявив, що предикторами для комбінованої клінічної кінцевої точки стали піковий рівень тропоніну I, вміст NT-proBNP, індекси SYNTAX, TIMI, ожиріння, ФВЛШ, генотип Val66Met+Met66Met гена BDNF (*табл. 4*).

Таблиця 2

Локалізація інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST та уражені коронарні судини в досліджуваних пацієнтів

Показник	Загальна популяція пацієнтів STEMI (n=256)	Пацієнти з MACE (n=61)	Пацієнти без MACE (n=195)	χ^2 , p
Індекс TIMI, бали	6 (4–7)	8 (5–9)	6 (4–8)	0,046
Індекс SYNTAX, бали	28,7±6,15	27,54±6,41	25,65±8,82	0,134
> 32 бали	76 (42,9)	41 (54,6)	35 (34,3)	0,011
22–32 бали	79 (44,6)	38 (50,7)	41 (40,2)	0,167
≤ 22 бали	22 (12,4)	10 (13,3)	12 (11,8)	0,765
Шкала GRACE, бали	150 (120–172)	143 (117–170)	152 (119–176)	0,294
Локалізація STEMI				
Передня	126 (49,2 %)	30 (49,2 %)	96 (49,2 %)	p=0,995
Задня	113 (44,1 %)	22 (36,1 %)	91 (50,8 %)	
Бічна	17 (6,6 %)	9 (14,8 %)	8 (4,1 %)	
Уражені коронарні артерії				
Одна	96 (37,5 %)	15 (24,6 %)	81 (41,5 %)	0,017
Дві	69 (26,9 %)	19 (31,1 %)	51 (26,2 %)	0,445
Три та більше	70 (27,3 %)	22 (36,1 %)	48 (24,6 %)	0,080
Кількість стенозів	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	1,0
Ліва низхідна артерія	185 (72,3 %)	46 (75,4 %)	139 (71,3 %)	0,530
Права коронарна артерія	142 (55,5 %)	42 (68,9 %)	107 (54,9 %)	0,053
Обвідна артерія	106 (41,4 %)	33 (54,1 %)	73 (37,4 %)	0,021
Стовбур	24 (9,4 %)	8 (13,1 %)	16 (8,2 %)	0,92

Некорегований мультиваріантний лінійний регресійний аналіз показав, що піковий рівень тропоніну I, вміст NT-proBNP, індекси SYNTAX та TIMI, генотип Val66Met+Met66Met ОНП Val66Met гена BDNF були незалежними предикторами комбінованої кінцевої точки. Після корекції за індексами SYNTAX та TIMI генотип Val66Met+Met66Met ОНП Val66Met гена BDNF (ВШ 1,5476; 95 % ДІ 1,1277–4,1426; p=0,0246) та рівень NT-proBNP (ВШ 1,7546; 95 % ДІ 1,0219–3,1002; p=0,046) залишилися незалежними предикторами для комбінованої кінцевої точки.

Наступним етапом було проведено дослідження предикторної здатності різних моделей: ми порівняли обидві моделі (генотип Val66Met+Met66Met ОНП гена BDNF та NT-proBNP) зі стандартною моделлю (шкала TIMI), що зазвичай використовується для передбачення клінічних подій після STEMI (табл. 5).

Генотип Val66Met+Met66Met гена BDNF перевищував NT-proBNP та стандартну модель.

Модель, заснована на генотипі Val66Met+Met66Met ОНП гена BDNF, має адитивний ефект, тобто була визначена завдяки такому співвідношенню: $VШ_2 = 2 - 1 / VШ_1$. Це означає, що розподіл генотипу Val66Met+Met66Met ОНП гена BDNF справді не є випадковим для оцінюваних прогностичних моделей та робить додатковий внесок у прогнозування кінцевої точки (табл. 6).

Криві Каплана – Мейера показали, що пацієнти – носії генотипу Val66Val гена BDNF мали нижчу акумуляцію комбінованої кінцевої точки порівняно з носіями комбінації Val66Met+Met66Met (критерій Кокса, p=0,019; log-ранг критерій, p=0,03) (рис. 2).

Таким чином, результати нашого дослідження показали негативні асоціації між генотипом

Таблиця 3

Гемодинамічні характеристики обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST при госпіталізації

Показник	Загальна популяція пацієнтів зі STEMI (n=256)	Пацієнти з MACE (n=61)	Пацієнти без MACE (n=195)	p
ЧСС за 1 хв	76±15	79±16	76±15	0,079
CAT, мм рт. ст.	134±25	123±22	138±25	0,003
ДАТ, мм рт. ст.	80±12	77±12	81±12	0,019
КДО ЛШ, мл	136±37	137±45	136±35	0,930
КСО ЛШ, мл	64±28	69±36	63±25	0,516
ФВЛШ, %	51±10	48±11	52±10	0,005
Діаметр ЛП, см	4,10±0,51	3,68±0,54	4,04±0,53	0,477
Об'єм ЛП, мл	56±7	57±10	54±9	0,021
E/e'	11,60±4,28	12,89±5,34	11,31±4,86	0,042

ЧСС – частота серцевих скорочень; CAT – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; КДО – кінцево-діастолічний об'єм; КСО – кінцевосистолічний об'єм; ЛШ – лівий шлуночок; ЛП – ліве передсердя.

Таблиця 4

Фактори, що призводять до комбінованої клінічної кінцевої точки через 6 місяців спостереження з приводу інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST: результати уні- та мультіваріантного лінійного регресійного аналізу

Показник	Залежна складова: комбінована кінцева точка							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=22,917$; $p=0,0182$)				Мультіваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=15,244$; $p=0,0042$)			
	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
Вік	0,03101	1,0315	1,0000–1,0640	0,0503	–	–	–	–
Тропонін I (піковий)	0,74033	2,0966	1,0945–4,4990	0,0470	0,86154	1,6132	1,0751–4,2210	0,0480
NT-proBNP	0,8244	2,4746	1,1233–4,6833	0,0410	0,92370	1,8144	1,0330–3,1122	0,0420
Індекс SYNTAX	1,17560	1,9428	1,2493–3,5422	0,0244	1,41380	1,6844	1,1830–2,3655	0,0234
Індекс TIMI	1,37250	1,8970	0,9720–2,880	0,0410	1,17280	1,0940	1,010–1,3240	0,0420
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	1,12320	2,1448	0,4607–3,8995	0,0383	1,02	1,9560	0,0774–3,4539	0,0526
ЦД 2-го типу	–0,3267	0,7213	0,5020–1,0364	0,0773	–	–	–	–
Генотип Val66Met + Met66Met гена BDNF	0,74033	2,0966	1,0945–4,4990	0,0470	0,68301	1,9798	1,1545–4,1065	0,0395
Куріння	0,088830	1,0929	0,5289–2,2583	0,8104	–	–	–	–
Передня локалізація STEMI	0,37969	1,4618	0,8738–2,4455	0,1481	–	–	–	–
ФВЛШ	–0,035797	0,9648	0,9346–0,9961	0,0276	–0,036369	0,9643	0,9319–0,9978	0,0574
Константа	–2,789400	–	–	–	–	–	–	–

Таблиця 5

Порівняння предикторних моделей за допомогою інтегральних дискримінантних індексів та показників рекласифікаційного поліпшення

Моделі	Залежна складова: комбінована кінцева точка								
	AUC			Індекс рекласифікації			Інтегральний дискримінантний індекс		
	М	95 % ДІ	р	М	95 % ДІ	р	М	95 % ДІ	р
Стандартна модель (шкала TIMI)	0,547	0,450–0,620	–	–	–	–	–	–	–
Генотип Val66Met+Met66Met гена BDNF + стандартна модель проти стандартної моделі	0,709	0,610–0,810	0,0232	0,31	0,27–0,36	0,044	0,068	0,057–0,077	0,049
NT-proBNP + стандартна модель проти стандартної моделі	0,697	0,592–0,795	0,0480	0,30	0,22–0,41	0,057	0,046	0,020–0,061	0,180

Val66Met+Met66Met ОНП Val66Met гена BDNF та кінцевою точкою через 6 міс спостереження за пацієнтами після STEMI. Прогностичне значення ОНП Val66Met гена BDNF досліджувалося при STEMI уперше, але існують роботи стосовно нього при гострому коронарному синдромі [15]. Показано, що існує асоціація між рівнем BDNF та тяжкістю СН у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ [2], наявністю ОНП rs6265 гена BDNF та ризиком розвитку кардіальної смерті або інфаркту міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця (у яких, зокрема, було виявлено більш негативну, незалежну прогностичну роль генотипу Val66Val, ніж генотипу Val66Met) [14, 15] та наявністю нестабільної стенокардії [13]. Причини, за умов яких відбувається зниження рівня циркулюючого BDNF у пацієнтів з відомими серцево-судинними захворюваннями, такими як нестабільна стенокардія, гострий коронарний синдром, STEMI та СН, до кінця не з'ясовані. Можливо, BDNF може вивільнятися зі скелетних м'язів та дисфункція скелетної мускулатури в пацієнтів із СН раніше, ніж втрата скелетної маси, може пояснити знижені рівні BDNF при СН зі зниженою ФВЛШ, але неможливо визначити знижені рівні протеїну при несприятливому ремоделюванні лівого шлуночка, СН зі збереженою ФВЛШ. Проте наявність коморбідних станів та пов'язане з ними лікування (наприклад, призначення антидепресантів, травматичні маніпуляції) і складнощі точного лабораторного вимірювання цієї субстанції унеможливають використання BDNF як діагностичного маркера в багатьох випадках [23]. Не встановлено, чи контролюється синтез та вивільнення BDNF розтягненням міокарда і фізичними вправами. У цьому

Таблиця 6

Визначення варіантів генетичних моделей

	Val66Val	Val66Met	Met66Met
Пацієнти з MACE (n=61)	42	14	5
Пацієнти без MACE (n=195)	148	44	3
ВШ1	1,12	–	–
ВШ2	5,23	–	–

контексті знижений циркулюючий рівень BDNF був імовірно забезпечений варіантом Val66Met у гені BDNF, який контролює синтез пептиду.

На моделях тварин та в клінічних дослідженнях показано, що рівні BDNF модулюються завдяки поліморфізму його генів та кардіоваскулярні плейотропні ефекти BDNF можливо залежать від поліморфізму його гена. Проте в дослідженні в пацієнтів з метаболічним синдромом зв'язку між рівнем BDNF та ОНП Val66Met не відзначено, що може бути пояснено пригнічувальним впливом лептину на рівень BDNF у цієї групи хворих [24]. Знижені рівні протеїну BDNF співвідносилися з несприятливим ремоделінгом після STEMI та високими рівнями NT-proBNP [1]. Тим не менше, існують дослідження, в яких не виявили тісних асоціацій між ОНП Val66Met гена BDNF та рівнями протеїну в сироватці крові [1, 24]. Існує гіпотеза, що ОНП Val66Met гена BDNF впливає на функцію серця і серцево-судинний ризик шляхом інших механізмів. Ми виявили асоціацію між рівнем циркулюючого NT-proBNP та поліморфізмом гена BDNF, хоча

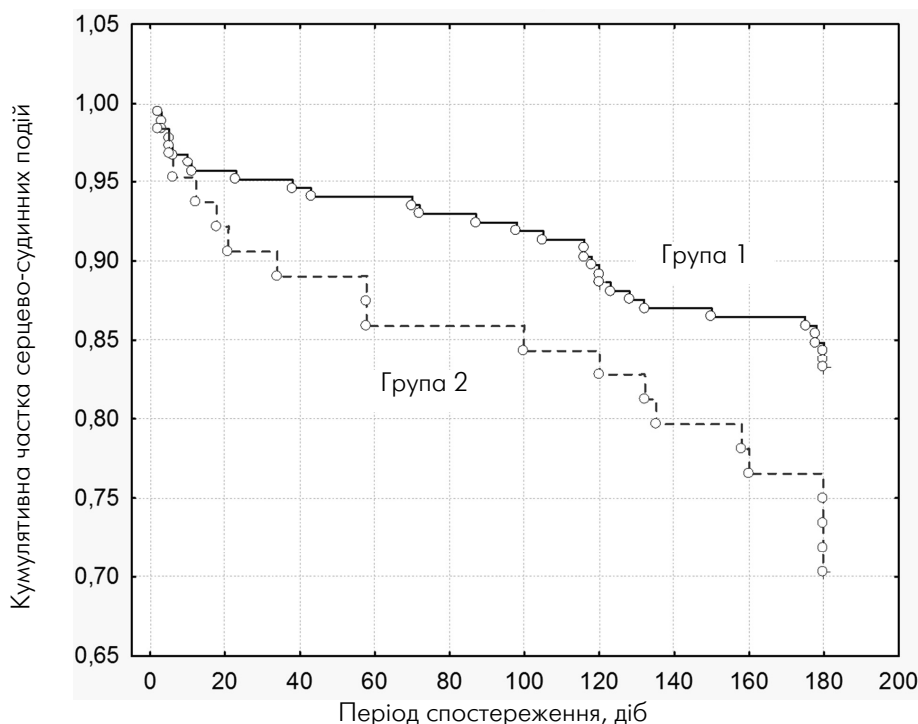


Рис. 2. Акумуляція комбінованої кінцевої точки (метод Каплана – Мейера) у пацієнтів – носіїв генотипу Val66Val гена BDN (група 1) та носіїв генотипу Val66Met+Met66Met (група 2).

попередні дані щодо взаємозв'язку між поліморфізмом гена BDNF та функцією міокарда, тяжкістю атеросклерозу та кардіоваскулярними чинниками ризику, не враховуючи ЦД 2-го типу, є суперечливими. Важливо те, що в попередніх клінічних дослідженнях продемонстровано асоціацію між метаболічними захворюваннями, такими як клінічно значуще ожиріння (за показником окружності руки), та циркулюючими рівнями BDNF, але не з поліморфізмом його гена [24]. Автори припустили, що адипоцитокіни можуть бути тригерами для зниження рівня протеїну, але поліморфізм Val66Met гена BDNF не виявив статистично значущих співвідношень з рівнем лептину [24]. Слід врахувати, що пацієнти, залучені у згадані дослідження, не мали ішемічної хвороби серця або STEMI, тому вони не можуть бути групою порівняння.

Ми припустили, що поліморфізм гена BDNF є незалежним чинником, котрий призводить до MACE та госпіталізації завдяки зниженню циркулюючого рівня пептиду та інших прямих кардіотропних ефектів, механізм яких точно не з'ясований. Унаслідок того, що BDNF специфічно зв'язується з рецептором В тропоміозин-кінази, він діє як модулятор цілого переліку внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (Akt, трансформів-

ний фактор росту β /Smad), що пригнічують запалення та оксидативний стрес, здійснюють надрегуляцію життєздатності ішемічної тканини, сприяють диференціації ендотеліальних клітин-попередників, неоваскуляризації та васкулогенезу у відповідь на гіпоксію та ішемічні стимули [9]. Предикторна цінність як ОНП Val66Met гена BDNF, так і рівня NT-proBNP сироватки були практично аналогічними після корекції за тяжкістю атеросклерозу та STEMI. Хоча результати нашого дослідження продемонстрували, що ОНП Val66Met гена BDNF передбачував комбіновану кінцеву точку в пацієнтів, які перенесли STEMI, не існує точного пояснення, завдяки саме яким молекулярним механізмам вдалося досягти цього ефекту. Цей факт потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

Генотип Val66Met+Met66Met гена мозкового нейротрофічного фактора є незалежним предиктором комбінованої кінцевої серцевої точки через 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST з відновленням кровотоку TIMI III.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, статистична обробка даних, опрацювання висновків – О.П., М.К., О.Б.; збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – О.П., критичне рецензування тексту – М.К., О.Б.

Література

1. Bahls M., Könemann S., Markus M.R.P. et al. Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP // *Sci Rep.*– 2019.– Vol. 9 (1).– P. 15421. doi: 10.1038/s41598-019-51776-8.
2. Barman H.A., Şahin I., Atıcı A. et al. Prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor levels in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction // *Anatol. J. Cardiology.*– 2019.– Vol. 22 (6).– P. 309–316. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.37941.
3. Berezin A.E. Circulating biomarkers in heart failure // *Adv. Exp. Med. Biol.*– 2018.– Vol. 1067.– P. 89–108. doi: 10.1007/5584_2017_140.
4. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (2).– P. 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
5. Costa H.S., Lima M.M.O., Figueiredo P.H.S. et al. Prognostic value of serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with Chagas cardiomyopathy // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*– 2018.– Vol. 113.– P. e180224. doi: 10.1590/0074-02760180224.
6. Di Chiara A., Clagnan E., Valent F. Epidemiology and mortality in an Italian region after the adoption of the universal definition of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).*– 2020.– Vol. 21 (1).– P. 34–39. doi: 10.2459/JCM.0000000000000893.
7. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post-discharge death in an international registry // *JAMA.*– 2004.– Vol. 291.– P. 2727–2733.
8. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell.*– 2003.– Vol. 112 (2).– P. 257–269. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7
9. Feng N., Huke S., Zhu G. et al. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 2015.– Vol. 112 (6).– P. 1880–1885. doi: 10.1073/pnas.1417949112.
10. Hayase M., Yoda S., Hatta T. et al. Prognostic Significance of the Residual SYNTAX Score and Ischemic Reduction Detected with Nuclear Cardiology for Prediction of Major Cardiac Events after Revascularization // *Intern. Med.*– 2020. doi: 10.2169/internalmedicine.3397-19. [Epub ahead of print].
11. Horita N., Kaneko T. Genetic model selection for a case-control study and a meta-analysis // *Meta Gene.*– 2015.– Vol. 5.– P. 1–8. doi: 10.1016/j.mgene.2015.04.003. PMID: 26042205; PMCID: PMC4443430.
12. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 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.
13. Jiang H., Wang R., Liu Y. et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with unstable angina // *Clin. Chim. Acta.*– 2009.– Vol. 400 (1-2).– P. 3–7. doi: 10.1016/j.cca.2008.10.017.
14. Jiang R., Babyak M.A., Brummett B.H. et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort // *Amer. Heart J.*– 2017.– Vol. 190.– P. 40–45. doi: 10.1016/j.ahj.2017.05.002.
15. Kim J.M., Stewart R., Kim S.Y. et al. Interaction between BDNF val66met polymorphism and personality on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome // *PLoS One.*– 2019.– Vol. 14 (12).– P. e0226802. doi: 10.1371/journal.pone.0226802.
16. László A., Lénárt L., Illésy L. et al. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections // *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2019.– Vol. 126 (3).– P. 265–278. doi: 10.1007/s00702-019-01973-6
17. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al., for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 150.– P. 604–612. [PMCID: PMC2763564]
18. Liu Y.Q., Su G.B., Duan C.H. et al. Brain derived neurotrophic factor gene polymorphisms are associated with coronary artery disease related depression and antidepressant response // *Mol. Med. Rep.*– 2014.– Vol. 10 (6).– P. 3247–3253. doi: 10.3892/mmr.2014.2638.
19. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (1).– P. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
20. Paradies V., Zheng H., Chan M.H.H. et al. Impact of time of onset of symptom of ST-segment elevation myocardial infarction on 1-year rehospitalization for heart failure and mortality // *Amer. Heart J.*– 2020.– Vol. 224.– P. 1–9. doi: 10.1016/j.ahj.2020.03.011.
21. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18.– P. 891–975. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
22. Skaper S.D. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.*– 2008.– Vol. 7 (1).– P. 46–62.
23. Sookaromdee P., Wiwanitkit V. Brain-derived neurotrophic factor as biomarker // *Anatol. J. Cardiol.*– 2020.– Vol. 23 (3).– P. 192. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.84699.
24. Suriyaprom K., Tungtrongchitr R., Thawnasom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome // *Diabetol. Metab. Syndr.*– 2014.– Vol. 6.– P. 6. doi: 10.1186/1758-5996-6-6.
25. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
26. Zhang C., Liu H., Wang H. et al. The Predictive Value of Potential Hematological Biomarkers in Acute Coronary Syndrome // *Clin. Lab.*– 2019.– Vol. 65 (10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.181232.

Однонуклеотидный полиморфизм Val66Met (rs6265) гена мозгового нейротрофического фактора в прогнозировании конечных точек после инфаркта миокарда с элевацией сегмента STО.В. Петюнина¹, Н.П. Копица¹, А.Е. Березин²¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков² Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы – изучить ассоциации между однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) Val66Met гена мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), другими биомаркерами прогноза и комбинированной клинической конечной точкой, которая возникла в течение 6-месячного периода наблюдения за пациентами, перенесшими инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI).

Материалы и методы. В исследование включено 256 пациентов после успешного восстановления кровотока на уровне TIMI III по поводу STEMI. Однонуклеотидный полиморфизм Val66Met гена BDNF определяли с помощью цепной реакции в реальном времени. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6 мес.

Результаты и обсуждение. Комбинированная клиническая конечная точка (большие сердечно-сосудистые события и госпитализация по сердечно-сосудистой причине) возникла у 61 (23,8 %) пациента, у 195 (76,2 %) – нет. Частота ОНП Val66Met гена BDNF была следующей: Val66Val – 74,2 % (n=190), Val66Met+Met66Met – 25,8 % (n=66). Некорректированный мультивариантный линейный регрессионный анализ показал, что пиковый уровень тропонина I, содержание N-концевого фрагмента предшественника промозгового натрийуретического пептида – NT-protein natriuretic peptide (NT-proBNP), шкалы SYNTAX и TIMI, а также генотип Val66Met+Met66Met ОНП Val66Met гена BDNF были независимыми предикторами возникновения комбинированной клинической конечной точки. После коррекции по шкалам SYNTAX и TIMI генотип Val66Met+Met66Met (отношение шансов 1,5476; 95 % доверительный интервал 1,1277–4,1426; p=0,0246) и биомаркер NT-proBNP (отношение шансов 1,7546; 95 % доверительный интервал 1,0219–3,1002; p=0,046) остались независимыми предикторами комбинированной клинической конечной точки. Кривые Каплана – Мейера продемонстрировали, что пациенты – носители генотипа Val66Val имели более низкую аккумуляцию комбинированной конечной точки по сравнению с носителями генотипа Val66Met+Met66Met (Сох-критерий, p=0,019; log-rang критерий, p=0,03).

Выводы. Однонуклеотидный полиморфизм Val66Met гена BDNF является независимым предиктором комбинированной конечной точки через 6 месяцев наблюдения за пациентами, которые перенесли STEMI.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм Val66Met гена BDNF, конечные точки.

Single nuclear polymorphism Val66Met (rs6265) of brain derived neurotrophic factor gene in prognostication of outcomes after ST segment elevation myocardial infarctionО.В. Petyunina¹, М.Р. Kopytsya¹, О.Е. Berezin²¹ L.T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine² Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The aim – to investigate associations between single nucleotide polymorphism (SNP) Val66Met of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and conventional predictive biomarkers and combined 6-month clinical end points in post-ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients.

Materials and methods. Two hundred and fifty six acute STEMI patients after successful percutaneous coronary intervention with TIMI III blood flow restoring. Single nuclear polymorphism Val66Met of BDNF gene was determined by real-time polymerase chain reaction. Observation behind the patients has been performed during 6-month period.

Results and discussion. The combined clinical end point (MACEs and hospitalization) after 6 month was determined in 61 (23.8 %) post-STEMI patients; 195 (7.2 %) patients did not meet the events. The frequency of Val66Met polymorphous genotypes of BDNF gene in STEMI patients was the following: Val66Val – 74.2 % (n=190), Val66Met + Met66Met – 25.8 % (n=66). Unadjusted multivariate linear regressions has shown that peak Tnl levels, NT-proBNP, SYNTAX score, TIMI score, and Val66Met+Met66Met genotype of BDNF gene, remained independent predictors for combined clinical end point. After adjustment for SYNTAX score and TIMI score, genotype Val66Met+Met66Met of BDNF gene (OR 1.5476, 95 % CI 1.1277–4.1426, p=0.0246) and NT-proBNP (OR 1.7546, 95 % CI 1.0219–3.1002, p=0.046) were independent predictors for combined clinical end point. Kaplan – Meier curves demonstrated that post-STEMI patients having Val66Val genotype of BDNF gene had the lowest accumulation of combined end point when compared with those who had the combination of Val66Met and Met66Met genotypes (Cox-criterion, p=0.019; log-rang criterion, p=0.03).

Conclusions. The Val66Met polymorphism of BDNF gene was found as an independent predictor for combined 6-month clinical end points amid post-STEMI patients treated with percutaneous coronary intervention.

Key words: ST-segment elevation myocardial infarction, single nucleotide polymorphism Val66Met, brain derived neurotrophic factor, outcomes.

Влияние наличия критериев метаболического синдрома на течение раннего и отдаленного постинфарктного периода у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

А.В. Шумаков, А.Н. Пархоменко, Е.В. Довгань, О.С. Гурьева

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

Цель работы – оценить клиническое значение наличия метаболического синдрома (МС) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) для течения постинфарктного периода и его влияния на прогноз на основе ретроспективного анализа сопоставимых пар пациентов.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ базы из 820 случаев ОИМ с элевацией сегмента ST включал: оценку наличия основных факторов риска согласно шкалам TIMI, GRACE, PURSUIT и компонентов МС при поступлении (наличие сахарного диабета и/или повышение уровня глюкозы > 7 ммоль/л, избыточная масса тела, артериальная гипертензия, нарушение липидного спектра крови), а также оценку показателей клинического течения госпитального периода ОИМ, лечения и результатов отдаленного наблюдения за пациентами с учетом случаев кардиальной смерти.

Результаты и обсуждение. Путем автоматизированного подбора пар были сформированы группа 1 (n=41, пациенты с МС) и группа 2 (n=123, пациенты без МС), сопоставимые по следующим 13 факторам риска: возраст, рост, наличие сердечной недостаточности, курение, снижение систолического артериального давления в 1-е сутки ОИМ, локализация поражения по ЭКГ, пиковый уровень МВ-фракции креатинфосфокиназы и АСТ, наличие в анамнезе стенокардии напряжения и периода нестабильной стенокардии перед ОИМ, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, частота сокращений сердца в 1-е сутки ОИМ, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ в 1-е сутки ОИМ, мужской пол. Группа 1 характеризовалась более тяжелым клиническим течением ОИМ, а также более интенсивной госпитальной терапией (включавшей более частое назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов). К 10-м суткам заболевания больные группы 1 имели более низкие показатели конечнодиастолического индекса ($59,1 \pm 2,55$) по сравнению с ($66,50 \pm 2,38$) мл/м² в группе 2; $p < 0,05$), конечносистолического индекса ($31,90 \pm 1,79$) по сравнению с ($37,50 \pm 1,89$) мл/м² в группе 2; $p < 0,05$) и тенденцию к более низкой 3-летней смертности (4,9 % по сравнению с 17,1 %; $p = 0,05$).

Выводы. Наличие у больных с ОИМ сопутствующего МС сопряжено с более тяжелым течением острого периода заболевания, но в силу более интенсивной кардиальной терапии в этой группе больных отмечается более благоприятное течение постинфарктного периода.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, метаболический синдром, прогноз, постинфарктный период.

Одним из важных достижений кардиологии за последние годы является пересмотр значимости факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация клинических алгоритмов, позволяющих реализовать стратификацию риска как в области первичной профилактики, так и у пациентов, перенесших сердечно-

сосудистую катастрофу. В связи с этим много внимания сейчас уделяется оценке риска пациента, необходимой для персонализированного определения объема лечения [5, 11].

Большой вклад в формирование прогноза у больного ИБС вносят ее обострения, из которых наиболее значимым является острый инфаркт

миокарда (ОИМ). И хотя больные ИБС с острыми коронарными синдромами (ОКС) уже составляют группу высокого риска дальнейшего неблагоприятного течения заболевания, представляется целесообразным выделить среди данной когорты пациентов, которым интенсивная тактика лечения показана в первую очередь [6]. Большое значение в этом плане имеют оценочные шкалы, синтезирующие информацию о наличии у больного факторов риска: как немодифицируемых, так и модифицируемых – таких, например, как компоненты метаболического синдрома (МС) [24]. Теоретически, учет фактора наличия МС (под которым подразумевается совокупность нескольких факторов риска из числа его составляющих: нарушение обмена глюкозы, артериальная гипертензия (АГ), нарушения липидного обмена, абдоминальное ожирение) для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных с ОКС может быть предпочтительнее использования лишь отдельных его компонентов [7, 21]. Результаты исследования INTERHEART свидетельствуют, что информативность фактора наличия МС для оценки риска развития ОИМ не превышает таковую для отдельно оцениваемых сахарного диабета (СД) и АГ [16]. В то же время, оценка кумулятивного прогностического эффекта факторов, составляющих МС, у больных, которые уже перенесли ОКС, еще недостаточно изучена.

Цель работы – оценить клиническое значение наличия метаболического синдрома у больных с острым инфарктом миокарда для течения постинфарктного периода и его влияния на прогноз на основе ретроспективного анализа сопоставимых пар пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ группы из 824 больных с ОИМ с элевацией сегмента ST (748 мужчин и 76 женщин) в возрасте от 21 до 80 лет (средний возраст $(54,5 \pm 0,4)$ года), проходивших лечение и обследование в отделе реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины за период с 1994 по 2008 г. и поступивших в первые 24 ч заболевания (в среднем через $(4,7 \pm 0,4)$ ч от момента развития ангинозных болей). В анализ не включали больных с хронической сердечной недостаточностью IIБ–III стадии, выраженной почечной и печеночной недостаточностью, тяжелой формой СД, бронхиальной астмой, нарушениями в системе гемостаза. Диагноз ОИМ устанавливали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ и Европейского общества кардиологов [10]. Оценивали

информацию о наличии у больных основных факторов риска согласно оценочным шкалам TIMI, GRACE, PURSUIT (возраст, наличие сердечной недостаточности, снижение систолического артериального давления в первые сутки менее 95 мм рт. ст., локализация поражения согласно отклонениям ST от изолинии на исходной ЭКГ, уровень ферментемии, наличие стенокардии напряжения в анамнезе и периода нестабильной стенокардии перед инфарктом миокарда (ИМ), данные о перенесенных ранее ИМ, повышение частоты сокращений сердца (ЧСС) на момент госпитализации, данные о почечной дисфункции согласно исходному показателю клиренса креатинина, курение и мужской пол) и критериев МС при поступлении в стационар (наличие СД и/или повышения уровня глюкозы > 7 ммоль/л на 3-и–5-е сутки ОИМ, избыточная масса тела, АГ, нарушение липидного спектра крови на 7-е–10-е сутки ОИМ: уровень холестерина липопротеинов высокой плотности менее 1,3 ммоль/л у женщин и менее 1,0 ммоль/л у мужчин и/или триглицеридов более 1,7 ммоль/л) согласно консенсусу Международной федерации диабета [3]. Следует отметить, что избыточную массу тела констатировали при превышении индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 или окружности талии более 102 см у мужчин и более 89 см у женщин, причем пациенты с пограничными значениями этих показателей (ИМТ $26\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ и окружность талии $97\text{--}106 \text{ см}$ у мужчин и $82\text{--}96 \text{ см}$ у женщин) исключались из анализа. Также анализ информации включал оценку данных о клиническом течении госпитального периода ОИМ – данные о наличии нарушений сердечного ритма по данным прикроватного мониторинга и/или суточного мониторинга ЭКГ по методу Холтера в течение первых и третьих суток заболевания. Наличие острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) оценивали согласно классификации Т. Killip. Учитывали наличие желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) класса Lown II и выше. Кроме этого, во всех случаях была проанализирована информация о лечении в стационаре. Для оценки влияния наличия компонентов МС на риск неблагоприятного отдаленного прогноза, была собрана информация о 3-летнем наблюдении за больными, включающая данные о случаях кардиальной смерти.

В дальнейшем, с помощью автоматизированного алгоритма подбора сопоставимых пар случаев на основе статистического пакета Microsoft Excel, из описанной выше скрининговой группы были сформированы группа 1 ($n=41$, пациенты с МС) и группа 2 ($n=123$, пациенты без МС), отобранные в соотношении 1 : 3 (что больше соответствует естественному распределению МС в популяции больных ОИМ, чем соотношение 1 : 1), сопоставимые

Таблиця 1

Характеристика исходных данных больных с острым инфарктом миокарда, включенных в исследование

Показатель	Исходная группа (n=824)	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=123)
Возраст, годы	54,2±0,3	57,7±1,5	57,6±0,8
Рост, см	173,0±0,2	172,4±1,3	172,5±0,6
Масса тела, кг	81,1±0,4	97,3±1,7	74,4±0,9*
Мужской пол	748 (90,8 %)	33 (80,5 %)	108 (87,8 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8±0,1	32,7±0,4	24,9±0,3*
Окружность талии, см	95,1±0,4	110,1±1,3	89,5±0,9*
Время от начала ОИМ до госпитализации, ч	4,9±0,3	3,7±0,4	4,1±0,3
ХСН I–II стадии в анамнезе	107 (13,0 %)	9 (22,0 %)	27 (22,0 %)
Сахарный диабет	76 (9,2 %)	18 (43,9 %)	9 (7,3 %)*
Артериальная гипертензия	270 (32,8 %)	40 (97,6 %)	58(47,2 %)*
Курение	377 (45,8 %)	16 (39,0 %)	48 (39,0 %)
Перенесенный ИМ	115 (14,0 %)	9 (22,0 %)	23 (18,7 %)
Стенокардия в анамнезе	275 (33,4 %)	22 (53,7 %)	60 (48,8 %)
Нестабильная стенокардия перед ОИМ	256 (31,1 %)	17 (41,5 %)	46 (37,4 %)
Передняя локализация ОИМ	444 (53,9 %)	25 (61,0 %)	76 (61,8 %)
ОЛЖН			
в 1-е сутки ОИМ	265 (32,2 %)	19 (46,3 %)	41 (33,3 %)#
на 3-и сутки ОИМ	197 (23,9 %)	15 (36,6 %)	29 (23,6 %)#
Фибрилляция желудочков в 1-е сутки ОИМ	28 (3,4 %)	1 (2,4 %)	5 (4,1 %)
ЖЭС (Lown ≥ II)			
в 1-е сутки ОИМ	465 (56,4 %)	30 (73,2 %)	90 (73,2 %)
на 3-и сутки ОИМ	270 (32,8 %)	17 (41,5 %)	60 (48,8 %)

Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – как $M \pm m$. # – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми в группе 1 ($p < 0,05$). * – статистически значимые различия между группами обусловлены критериями, использовавшимися при формировании групп. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

по дате поступления и следующим 13 факторам риска: возраст, рост, наличие сердечной недостаточности, курение, снижение систолического артериального давления на 1-е сутки ОИМ, локализация поражения по ЭКГ, пиковый уровень МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и аспаратаминотрансферазы, наличие в анамнезе стенокардии напряжения и периода нестабильной стенокардии перед ОИМ, наличие ИМ в анамнезе, ЧСС на 1-е сутки ОИМ, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EP1 на 1-е сутки ОИМ, мужской пол. Обязательным для пары было совпадение первых 4 признаков, как наиболее значимых в вышеуказанных оценочных шкалах. Для остальных 9 признаков среднее несоответствие в группах составило 1,87 признака на

пару (при этом максимальное различие составило 3 признака для пары). Приближение при сопоставлении количественных показателей составляло 1 σ для вариационного ряда данного показателя в исходной группе.

Клинико-анамнестические данные исходной группы больных приведены в *табл. 1*.

Больные получали базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями, в том числе β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II, антикоагулянты, дезагреганты, статины. При наличии СД проводилась антигипергликемическая терапия (в ряде случаев включавшая введение глюкозо-инсулин-калиевой смеси под контролем уровня глюкозы крови в

Таблиця 2

Медикаментозна терапія больних с острым инфарктом миокарда, включенных в исследование

Показатель	Исходная группа (n=824)	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=123)
Реперфузионная терапия	544 (66,0 %)	29 (70,7 %)	91 (74,0 %)
Тромболитическая терапия	385 (46,7 %)	19 (46,3 %)	71 (57,7 %)
Первичная ПТКА/стентирование	172 (20,9 %)	11 (26,8 %)	26 (21,1 %)
Гепарин			
Нефракционированный	578 (70,1 %)	31 (75,6 %)	84 (68,3 %)
Низкомолекулярный	412 (50,0 %)	23 (56,1 %)	74 (60,2 %)
Бета-адреноблокаторы	781 (94,8 %)	39 (95,1 %)	122 (99,2 %)
Нитраты			
Внутривенные	501 (60,8 %)	31 (75,6 %)	92 (74,8 %)
Пероральные	553 (67,1 %)	30 (73,2 %)	84 (68,3 %)
Наркотические анальгетики	259 (31,4 %)	15 (36,6 %)	38 (30,9 %)
Ингибиторы АПФ	554 (67,2 %)	39 (95,1 %)	89 (72,4 %)**
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	79 (9,6 %)	8 (19,5 %)	22 (17,9 %)
Дезагреганты			
Ацетилсалициловая кислота	709 (86,1 %)	4 (82,9 %)	105 (85,3 %)
Тиенопиридины	235 (28,5 %)	17 (41,5 %)	58 (47,1 %)
Антагонисты альдостерона	79 (9,6 %)	10 (24,4 %)	19 (15,4 %)
Статины	354 (43,0 %)	20 (48,8 %)	43 (35,0 %)*
Кардиопротекторы	411 (49,9 %)	15 (36,6 %)	53 (43,1 %)

Различия показателей по сравнению с таковыми в группе 1: * $p < 0,1$; ** $p < 0,01$. ПТКА – первичная транслюминальная коронарная ангиопластика; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

течение первых двух суток заболевания, с последующим переходом на таблетированные препараты – метформин, глимепирид – на фоне ситуационных подкожных инъекций инсулина короткого действия). Нитраты, наркотические анальгетики, диуретики (в том числе антагонисты альдостерона), антиаритмические препараты и другие патогенетические и симптоматические средства назначались в ходе лечения в рекомендованных дозах при наличии соответствующих показаний.

Характеристика терапии раннего периода ОИМ в исходной группе больных и группах сопоставления приведена в *табл. 2*.

В группе 1 чаще назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (95,1 % по сравнению с 72,4 % в группе 2; $p < 0,01$), а также наблюдалась тенденция к более частому назначению статинов (48,8 % по сравнению с 35,0 % в группе 2; $p < 0,1$).

В ходе оценки клинического течения первых 7–10 суток ОИМ учитывали частоту выявления у больных исследуемых групп таких негеморрагических осложнений: персистирующей более 3 суток ОЛЖН класса II и выше (согласно классификации Т. Killip), формирование острой аневризмы

левого желудочка по данным эхокардиографии (на 7–10-е сутки ОИМ), наличие клинических проявлений миокардиальной ишемии (возобновление ангинозных болей в период после проведения реперфузионной терапии, развитие стойкой постинфарктной стенокардии и/или рецидива ИМ), а также других нелетальных осложнений (включавших, в частности, развитие госпитальной пневмонии, внутриполостного тромбообразования, развитие острого перикардита, синдрома Дресслера). В качестве геморрагических осложнений учитывали как случаи клинического кровотечения (из места пункции при проведении коронароангиографии, желудочно-кишечные), так и случаи снижения в динамике уровня гемоглобина на ≥ 30 г/л. По данным эхокардиографии на 7–10-е сутки заболевания оценивали показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объема, а также фракцию выброса левого желудочка сердца. Среди лабораторных показателей оценивали динамику значений таких маркеров кардиального повреждения, как АСТ, креатинфосфокиназа (КФК) и ее МВ-фракция (МВ-КФК). Также учитывали лабораторные показатели, свидетельствующие о системной реакции на повреждение мио-

Таблиця 3

Лабораторные показатели клинического течения первых 7–10 суток острого инфаркта миокарда у больных исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=123)
Лейкоциты крови · 10 ⁹ /л		
1-е сутки	9,07±0,40	9,72±0,28
3-и сутки	8,40±0,45	8,57±0,27
5-е сутки	6,95±0,37	7,44±0,27
7–10-е сутки	7,37±0,32	7,40±0,22
СОЭ, мм/ч		
1-е сутки	9,71±1,03	8,41±0,69 [#]
3-и сутки	13,60±1,73	10,70±0,85 [#]
7–10-е сутки	21,80±1,91	16,80±1,46 [*]
Фибриноген крови, мг/дл		
1-е сутки	305,1±10,5	303,70±9,28
3-и сутки	267,9±14,9	251,20±7,92
С-реактивный протеин, мг/л		
1-е сутки	31,40±3,94	3,60±2,62 [#]
7–10-е сутки	14,50±1,98	10,40±1,24 [#]
Гемоглобин крови, г/л		
1-е сутки	141,30±1,50	137,20±1,26 [*]
7–10-е сутки	133,90±2,04	131,30±1,83
СКФ, мл/мин (СКД-ЕPI)		
1-е сутки	72,50±3,08	77,50±1,40
5–10-е сутки	75,00±3,55	76,00±1,94
Время достижения пика МВ-КФК, ч	12,20±1,25	14,20±0,71
Общее время вымывания МВ-КФК, ч	36,40±2,34	45,00±2,62 [#]
Глюкоза крови, ммоль/л		
1-е сутки	9,65±0,58	7,34±0,21 ^{***}
3-и–10-е сутки	7,03±0,46	5,52±0,19 ^{**}
Общий холестерин, ммоль/л		
1-е сутки	5,33±0,20	5,67±0,16
7–10-е сутки	4,86±0,17	4,85±0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л		
1-е сутки	1,11±0,04	1,15±0,02
7–10-е сутки	1,04±0,03	1,15±0,03 [*]
ХС ЛПНП, ммоль/л		
1-е сутки	3,30±0,19	3,95±0,17 [*]
7–10-е сутки	2,61±0,20	2,75±0,20
Триглицериды, ммоль/л		
1-е сутки	1,88±0,17	1,29±0,09 ^{**}
7–10-е сутки	2,27±0,22	1,64±0,14 [*]

Различия показателей по сравнению с таковыми в группе 1: [#] p<0,1; ^{*} p<0,05; ^{**} p<0,01; ^{***} p<0,001. ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

карда (уровень лейкоцитов крови, динамика СОЭ, уровень фибриногена крови, уровень С-реактивного протеина в динамике первых 7–10 суток ОИМ), динамика уровня креатинина.

Также у 24 больных из группы 1 и 78 больных из группы 2 (данные выборки соответствовали

группам сравнения по анамнестическим и исходным клиническим показателям) в 1-е и 10-е сутки ОИМ оценивали данные компьютерной усредняющей ортогональной электрокардиографии высокого разрешения в покое с определением в ортогональных отведениях X, Y и Z интервалов QT, JT,

TaTe, QTa, JTa) и расчет показателей негетерогенности реполяризации QTD, JTD, TaTeD, QTaD, JTaD (как абсолютных значений, так и скорректированных по ЧСС с применением формулы Базетта – QTcD, JTcD, TaTecD, QTacD, JTacD) согласно методике, запатентованной и описанной нами ранее [1, 2]. Степень регуляторных влияний на вариабельность сердечного ритма (ВСР) со стороны вегетативной нервной системы исследовали в 1-е и 10-е сутки заболевания при помощи спектрального анализа вариабельности интервала RR электрокардиографического сигнала (методом быстрого преобразования Фурье). Определяли следующие показатели: PL – 0,03–0,15 Гц (отображает мощность низкочастотной части спектра колебаний ЧСС [15]); PH – 0,15–0,4 Гц (отображает мощность высокочастотной части спектра колебаний ЧСС); PT – 0,03–0,4 Гц (отображает мощность общего спектра колебаний частоты сердечного ритма, демонстрирует комбинированное влияние на ЧСС симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы).

В комплекс исследования ВСР входила также оценка динамических изменений описанных выше показателей в ходе пробы с гипервентиляцией [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо более тяжелого исходного клинико-анамнестического профиля (см. табл. 1), у больных группы 1 выявлена тенденция к более высокой частоте развития ОЛЖН в 1-е сутки ОИМ (46,3 по сравнению с 33,3 % в группе 2; $p < 0,1$) и персистирования ОЛЖН к 3-м суткам ОИМ

(36,6 по сравнению с 23,6 % в группе 2; $p < 0,1$). Согласно данным лабораторных обследований, представленным в табл. 3, в группе 1 отмечены более высокие показатели СОЭ на 1-е сутки ОИМ ($(9,71 \pm 1,03)$ по сравнению с $(8,41 \pm 0,69)$ мм/ч; $p < 0,1$), на 3-и сутки ОИМ ($(13,60 \pm 1,73)$ по сравнению с $(10,70 \pm 0,85)$ мм/ч; $p < 0,1$) и на 7–10-е сутки ОИМ ($(21,80 \pm 1,91)$ по сравнению с $(16,80 \pm 1,46)$ мм/ч; $p < 0,05$), тенденция к более высоким уровням С-реактивного протеина в 1-е ($(31,4 \pm 3,94)$ по сравнению с $(23,60 \pm 2,62)$ мг/л; $p < 0,1$) и на 7–10-е сутки ($(14,50 \pm 1,98)$ по сравнению с $(10,40 \pm 1,24)$ мг/л; $p < 0,1$). Согласно критерию разделения, в группе 1 наблюдали более высокие значения глюкозы крови ($(9,65 \pm 0,58)$ по сравнению с $(7,34 \pm 0,21)$ ммоль/л ($p < 0,001$) в 1-е сутки и $(7,03 \pm 0,46)$ по сравнению с $(5,52 \pm 0,19)$ ммоль/л ($p < 0,01$) на 7–10-е сутки ОИМ), а также триглицеридов крови ($(1,88 \pm 0,17)$ по сравнению с $(1,29 \pm 0,09)$ ммоль/л ($p < 0,01$) в 1-е сутки и $(2,27 \pm 0,22)$ по сравнению с $(1,64 \pm 0,14)$ ммоль/л ($p < 0,05$) на 7–10-е сутки ОИМ).

В период 5–10 суток ОИМ частота выявления ОЛЖН в группах статистически значимо не отличалась (рис. 1). По данным эхокардиографии (рис. 2), при отсутствии различий в показателях кардиогемодинамики в 1-е сутки ОИМ, к 10-м суткам в группе 1 были выявлены статистически значимо меньшие показатели конечнодиастолического индекса ($(59,10 \pm 2,55)$ по сравнению с $(66,50 \pm 2,38)$ мл/м² в группе 2; $p < 0,05$) и конечно-систолического индекса ($(31,90 \pm 1,79)$ по сравнению с $(37,50 \pm 1,89)$ мл/м² в группе 2; $p < 0,05$).

В 1-е сутки ОИМ больные группы 1 имели более высокие значения показателей дисперсии реполяризации: QTcD ($(70,9 \pm 8,2)$ по сравнению с

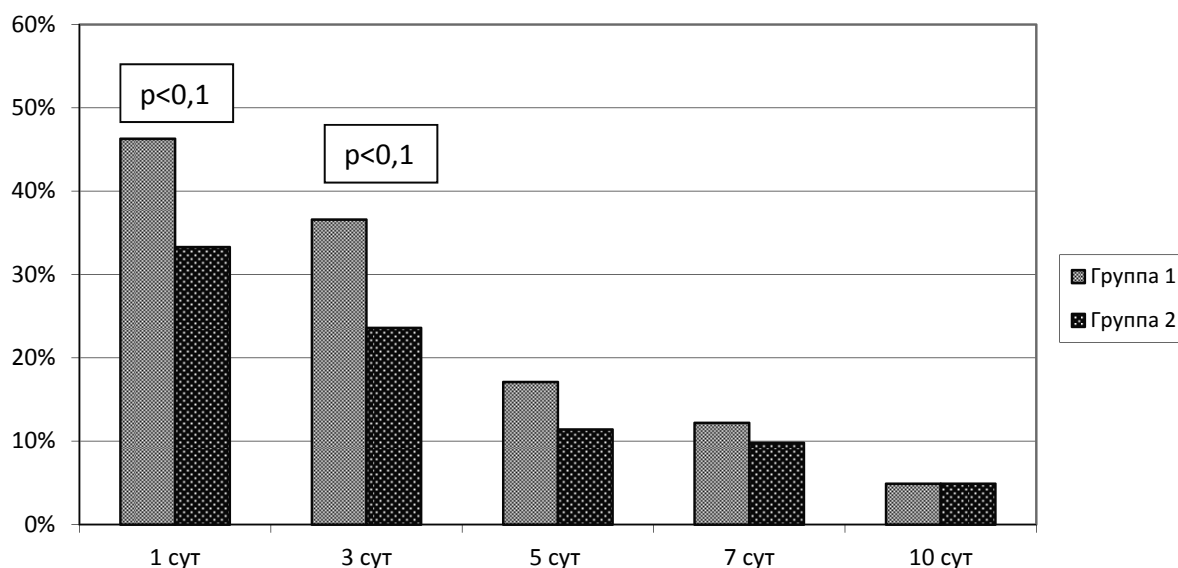


Рис. 1. Частота выявления острой левожелудочковой недостаточности у больных исследуемых групп в динамике первых 10 суток острого инфаркта миокарда.

Таблиця 4

Значения неинвазивных электрофизиологических показателей и показателей вариабельности сердечного ритма у больных исследуемых групп в динамике заболевания ($M \pm m$)

Показатель	1-е сутки		10-е сутки	
	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=78)	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=78)
QTcD, мс	70,90±8,20*	49,50±4,01	53,60±7,67#	38,40±2,42
JTcD, мс	73,40±8,32*	56,60±4,40	46,90±5,95	44,10±2,69
QTарехсD, мс	66,30±5,62*	49,40±3,46	49,90±6,59	42,90±3,11
JТарехсD, мс	69,30±5,41#	58,50±3,78	44,20±5,21	49,40±3,23
ТарехТенсD, мс	45,80±5,79	39,90±3,14	36,30±4,35	30,80±2,42
До пробы с дыхательной нагрузкой				
PL, усл. ед.	14,10±3,65	17,70±4,21	10,7±2,8	8,43±1,28
РН, усл. ед.	2,88±1,05	3,23±0,76	3,20±0,87#	1,56±0,22
РТ, усл. ед.	17,00±4,52	20,70±4,60	13,90±2,93	9,90±1,34
После пробы с дыхательной нагрузкой				
PL, усл. ед.	21,50±6,44	36,40±6,66	22,60±4,57	15,60±2,21
РН, усл. ед.	1,90±0,68*	4,89±1,13	3,36±0,89*	1,39±0,22
РТ, усл. ед.	23,40±6,15*	41,3±7,4	25,90±4,88#	16,80±2,26

Различия показателей по сравнению с таковыми в группе 2: # $p < 0,1$; * $p < 0,05$.

(49,50±4,01) мс в группе 2; $p < 0,05$), JTcD ((73,40±8,32) по сравнению с (56,6±4,4) мс в группе 2; $p < 0,05$), QTарехсD ((66,30±5,62) по сравнению с (49,40±3,46) мс в группе 2; $p < 0,05$), JТарехсD ((69,30±5,41) по сравнению с (58,50±3,78) мс в группе 2; $p < 0,1$), однако к 10-м суткам заболевания отмечалась лишь тенденция к более высоким

значениям показателя QTcD в группе 1 ((53,60±7,67) по сравнению с (38,40±2,42) мс в группе 2; $p < 0,1$) (табл. 4). Учитывая более высокий процент снижения показателей негетерогенности реполяризации в группе 1 (24,4 по сравнению с 22,4 % в группе 2 для QTcD; 36,1 по сравнению с 22,1 % в группе 2 для JTcD; 24,7 по сравнению с

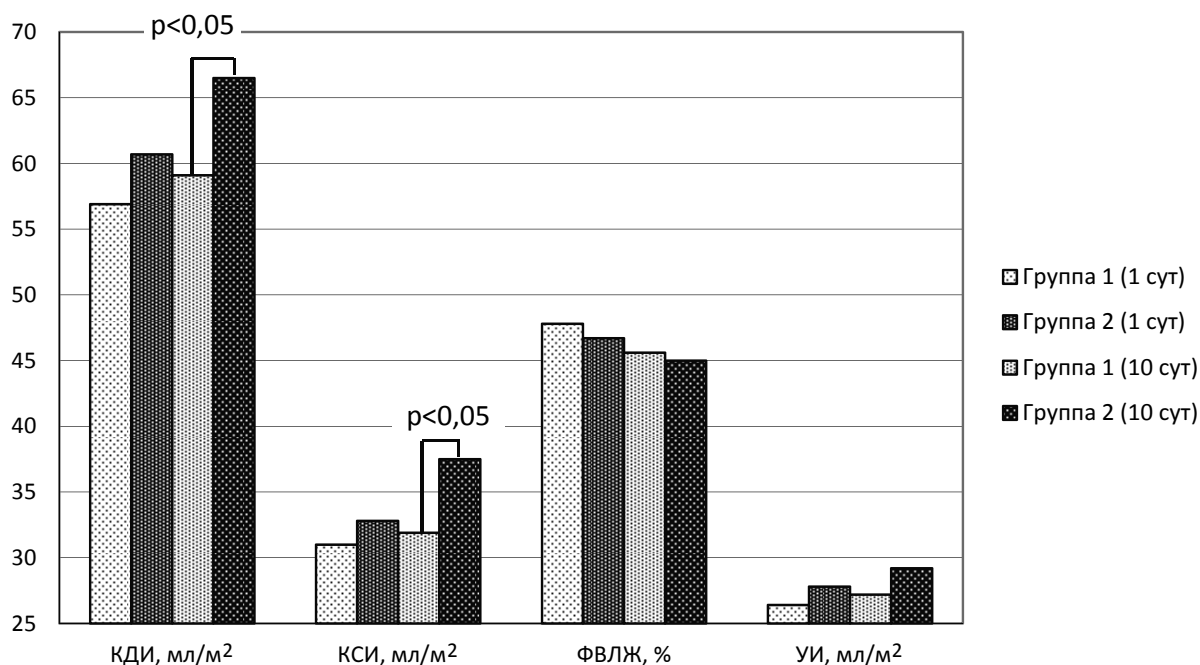


Рис. 2. Динамика эхокардиографических показателей у больных исследуемых групп. КДИ – конечнодиастолический индекс; КСИ – конечносистолический индекс; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; УИ – ударный индекс.

Таблиця 5

Показатели клинического течения 2–10 суток острого инфаркта миокарда у больных исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=123)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (2,4 %)	0
Разрыв миокарда	1 (2,4 %)	2 (2,6 %)
Постинфарктная стенокардия	7 (17,1 %)	17 (13,8 %)
Рецидив ИМ	0	8 (6,5 %)
Острая аневризма левого желудочка	9 (22,0 %)	15 (12,2 %)
Атриовентрикулярная блокада II–III степени	0	4 (3,3 %)
Внутрижелудочковые блокады	5 (12,2 %)	9 (7,4 %)
Фибрилляция предсердий	0	4 (3,3 %)
Желудочковые тахикардии	2 (4,9 %)	4 (3,3 %)
Другие негеморрагические осложнения*	4 (9,8 %)	22 (17,9 %)
Количество больных с негеморрагическими осложнениями	19 (46,3 %)	49 (39,8 %)
Количество больных с геморрагическими осложнениями	2 (4,9 %)	8 (6,5 %)
Общее количество больных с осложненным течением ОИМ	20 (48,8 %)	53 (43,1 %)

* Перикардит, госпитальная пневмония, синдром Дресслера, внутрисердечное тромбообразование, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, обострение гастрита/язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, острая почечная недостаточность, острая дисфункция митрального клапана (в том числе вследствие отрыва хорды).

13,2 % в группе 2 для QТарехсD; 36,2 по сравнению с 15,6 % в группе 2 для JТарехсD), можно заключить, что исходные более высокие показатели дисперсии реполяризации у больных группы 1 обусловлены не только большей частотой наличия гипертрофии миокарда у больных с МС, но и более выраженной дисфункцией миокарда вследствие обратимых явлений острой фазы ИМ (ишемия, электролитный/метаболический дисбаланс). Что касается краткосрочных показателей вегетативной регуляции сердечного ритма, то в 1-е сутки у больных исследуемых групп не было отличий в базальных показателях высокочастотной (РН) и низкочастотной (PL) составляющих мощности спектра колебаний ЧСС, а после вегетативной стимуляции (дыхательная проба) у больных группы 1 отмечались более низкие значения как показателя РН ((1,90±0,68) по сравнению с (4,89±1,13) усл. ед. в группе 2; p<0,05), так и показателя общей мощности спектра (РТ) ((23,40±6,15) по сравнению с (41,3±7,4) усл. ед. в группе 2; p<0,05), что может характеризовать более выраженное ослабление реакции сердечного ритма на вегетативную стимуляцию у больных с МС в острой фазе ИМ. На 10-е сутки заболевания у больных группы 1, напротив, отмечалась

тенденция к более высоким базальным значениям РН ((3,20±0,87) по сравнению с (1,56±0,22) усл. ед. в группе 2; p<0,1), в то время как после вегетативной стимуляции в этой группе отмечались более высокие значения показателей РН ((3,36±0,89) по сравнению с (1,39±0,22) усл. ед. в группе 2; p<0,05) и РТ ((25,90±4,88) по сравнению с (16,80±2,26) усл. ед. в группе 2; p<0,1), что можно охарактеризовать как позитивную динамику, выраженную в повышении чувствительности системы регуляции сердечного ритма к преимущественно парасимпатическим вегетативным влияниям у больных группы 1, в то время как у больных группы 2 в течение госпитального периода подобное улучшение вегетативной регуляции сердечного ритма не отмечалось.

Также в исследуемых группах анализировалась частота развития осложнений госпитального периода ОИМ. Частота возникновения основных клинических событий госпитального периода ОИМ в группах представлена в *табл. 5*. Случаи развития манифестирующей тромбоэмболии легочной артерии в группах отсутствовали.

По результатам 3-летнего наблюдения, в группе 1 отмечалась тенденция к более высокой кардиальной смертности (4,9 по сравнению с 17,1 % в груп-

пе 2). Результаты анализа выживаемости (кривая Каплана – Майера) представлены на *рис. 3*.

Среди модифицируемых факторов риска, значение которых для дальнейшего прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и развития кардиальной смерти на сегодняшний день наиболее изучено и признано существенным, можно выделить: курение, дислипидемию, ожирение, СД, АГ, подверженность стрессам, гиподинамию, нерациональное питание [14]. В качестве демонстрации их значимости можно указать некоторые факты, полученные в ходе ретроспективного анализа 15 тысяч больных с ОИМ и 15 тысяч здоровых добровольцев в рамках исследования INTERHEART: курение от 1 до 40 сигарет в день связано с увеличением риска развития ОИМ с 38 до 900 %; вышеперечисленные факторы объясняли 90,4 % всех случаев ОИМ, проанализированных в данном исследовании [26].

Тем не менее способы оценки различных факторов риска из числа приведенных недостаточно стандартизированы. Так, в исследованиях IDEAL и TNT были получены результаты, свидетельствующие, что наиболее высокой информативностью среди показателей липидного состава крови обладает соотношение аполипопротеидов $\beta/\alpha 1$, в то время как среди широко используемых маркеров дислипидемии более информативным по сравнению с показателем общего холестерина и его пофракционными показателями является отноше-

ние уровня холестерина липопротеинов низкой плотности к содержанию холестерина липопротеинов высокой плотности [13]. Также данные регистра RICO показывают, что комбинированная оценка показателей ИМТ и окружности талии/бедер более информативна в прогнозировании смерти после перенесенного ОИМ, чем каждый из этих показателей в отдельности [27]. А в метаанализе исследования NHANES III установлено, что показатель *body fat %* (вычисляемый по результатам измерения электрического импеданса и массы тела пациента) у женщин среднего возраста способен предсказывать кардиальные события даже при условии нормальных показателей ИМТ и окружности талии [20]. Эти данные свидетельствуют о том, что недостаточная унификация показателей, характеризующих тот или иной фактор риска, может стать причиной разнородных результатов по оценке риска пациента, исходя из этих показателей. С другой стороны, критерии постановки диагноза МС на сегодняшний день достаточно стандартизированы [8].

Как уже отмечалось, в качестве результата данного анализа можно было ожидать выявления неблагоприятного прогностического влияния наличия комбинации компонентов МС у больного с ОИМ, чему имеются фактические предпосылки. Так, был отмечен эффект взаимного потенцирующего действия таких компонентов МС, как АГ, СД и дислипидемия, на суммарный кардиоваскуляр-

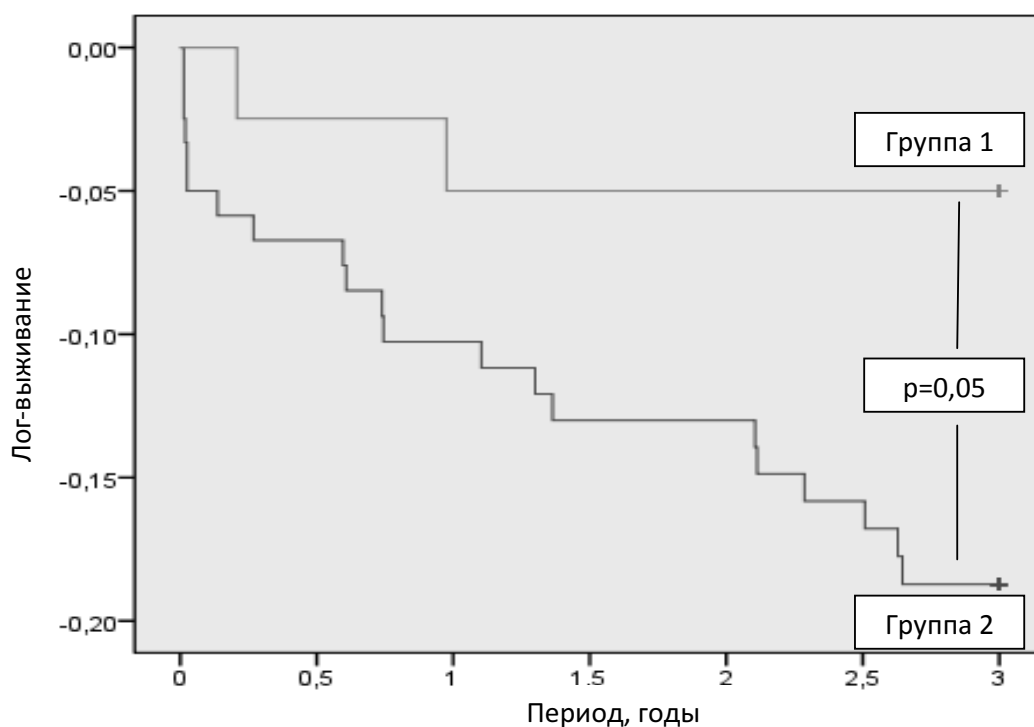


Рис. 3. Оценка 3-летней выживаемости пациентов исследуемых групп (кривая Каплана – Майера, лог-ранк статистика Мантла – Кокса).

ний ризик [12, 23]. Крім того, наявність ізольованої АГ пояснює лише незначительну частину випадків несприятливого кардіального прогнозу, в той час як при суммації двох і більше компонентів МС прогностичне значення такого кластера різко зростає [18, 22].

Однак отримані нами результати свідчать про те, що, незважаючи на більш важкий вихідний профіль, хворі з ОИМ з наявністю МС в наступному демонструють більш виражену позитивну динаміку клінічного статусу, яка, в кінцевому підсумку, реалізується в більш сприятливому перебігу постінфарктного періоду (включаючи прогноз щодо виживаності). Це узгоджується з даними проспективного дослідження у хворих з ОКС з елевацией сегмента ST, в якому пацієнти з МС характеризувалися менш сприятливими вихідними характеристиками (включаючи більш широке атеросклеротичне ураження коронарного русла), більш важким перебігом госпітального періоду, але при цьому вплив МС на частоту розвитку кардіоваскулярних подій впродовж року віддаленого спостереження не виявлено [17]. Для розуміння причини подібного несоответствия потрібно звернути увагу на той факт, що пацієнти групи 1 в нашому аналізі отримували більш інтенсивне лікування впродовж всього госпітального періоду (що обумовлено, в першу чергу, їх більш важким вихідним станом і наявністю у них більшого обсягу показань для терапевтичних втручань). Оцінюючи можливість подібного нивелюючого впливу терапії у хворих з ОИМ на негативний прогностичний внесок компонентів МС у хворих після ОИМ, слід відзначити, що подібні ефекти були описані, зокрема, для АГ. Так, у пацієнтів з ОИМ після первинної ПТКА на фоні адекватної проводимої терапії (в першу чергу – блокаторів ренин-ангіотензин-альдостеронової системи і β-адреноблокаторів) наявність АГ асоціюється з більш сприятливим прогнозом [19]. В частині того факту, що у хворих в групі МС значно частіше мала місце АГ, яка, в свою чергу, пов'язана з наявністю концентричної гіпертрофії міокарда, могла мати вплив на динаміку збільшення КДИ і КСИ у хворих групи 1, зробив її менш вираженою порівняно з хворими без МС [9]. При цьому вплив на довготривалий прогноз могла мати як терапія госпітального періоду, так і підтримуюча терапія АГ постінфарктного періоду.

Ограничтения исследования. В зв'язі з передбачуваним впливом терапії АГ в госпітальний і постгоспітальний період на більш сприятливе віддалене перебіг захворювання у хворих з ОИМ з наявністю МС, значним

ограничением данного исследования является отсутствие полных данных относительно того, насколько высокой была приверженность пациентов обеих групп к рекомендованной терапии (хотя можно предположить, что пациенты группы 1 имели более сильную мотивацию для продолжения регулярного приема предписанной терапии в отдаленные сроки после перенесенного ОИМ). Еще один важный момент, касающийся выявления у больных с ОИМ наличия МС и дальнейшей оценки его прогностической значимости, заключается в том, что в острый период заболевания многие показатели, на основании которых оцениваются критерии наличия МС, могут быть искажены общей реакцией организма на сердечно-сосудистую катастрофу, что, в конечном итоге, приводит к гипердиагностике (примерно на 11 %) МС [4]. Несмотря на то, что для установления диагноза МС в нашем исследовании использовались значения глюкозы крови и показателей липидного спектра крови в подострый период заболевания (на 3-и–5-е сутки ОИМ и на 7–10-е сутки ОИМ, соответственно), тем не менее при этом использовались критерии, разработанные для стабильных групп пациентов (в частности критерии NСЕР АТРИИ), что также может вносить определенные искажения в результаты статистического анализа. По имеющимся данным, наличие МС, верифицированное через месяц от развития ОИМ, сопряжено со значительным повышением его негативной прогностической роли по сравнению с диагнозом МС, установленным в острой фазе заболевания. В данном исследовании, в силу его ретроспективности, подобная отсроченная верификация наличия МС не проводилась. Также ретроспективный характер исследования мог оказать влияние на полученные результаты посредством того, какое лечение больные получали в стационаре (в частности, в обеих группах наблюдалась относительно низкая частота реперфузионной терапии с преимущественным применением тромболитика, терапии низкомолекулярными гепаринами, тиенопиридинами, статинами). До определенной степени вышеописанные возможные влияния были компенсированы применением автоматизированного алгоритма подбора сопоставимых пар случаев (в частности сопоставление больных исследуемых групп по дате поступления, исключающее кардинальные отличия в лечебной тактике у каждой пары больных из исследуемых групп, и по 13 факторам риска). Тем не менее, для верификации полученных результатов целесообразным было бы проведение проспективного исследования в условиях современного лечения и с привлечением большего числа пациентов.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что метаболический синдром и его компоненты являются факторами риска прогрессирования и дестабилизации ишемической болезни сердца, у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, не отмечено неблагоприятного прогностического значения фактора наличия метаболического синдрома. Напротив, при

исходно более тяжелом клиническом состоянии этих больных, на фоне современной патогенетической терапии на госпитальном и постгоспитальном этапах лечения, направленной на коррекцию коморбидных состояний (в первую очередь – артериальной гипертензии), у больных с острым инфарктом миокарда отмечалась более выраженная позитивная динамика состояния в госпитальный период и лучшая 3-летняя выживаемость.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и проект исследования, анализ результатов – А.П.; сбор материала, формирование базы данных – А.Ш., Е.Д., О.Г., статистическая обработка результатов – А.Ш., О.Г., написание статьи – А.Ш.

Литература

1. Пархоменко О.М., Шумаков О.В., Іркін О.І. та ін. Деклараційний патент на винахід UA № 53855 А. Спосіб визначення схильності до розвитку стійкої шлуночкової тахікардії в підгострій фазі інфаркту міокарда. Опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.
2. Шумаков О.В., Пархоменко О.М., Іркін О.І. и др. Особенности клинического течения и электрофизиологических показателей у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующей артериальной гипертензией: результаты исследования «случай – контроль» // Укр. кардіол. журн.– 2009.– № 6.– С. 7–13.
3. Alberti K., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation // Diabet Med.– 2006.– Vol. 23 (5).– P. 469–480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
4. Arnold S., Lipska K., Li Y. et al. The reliability and prognosis of in-hospital diagnosis of metabolic syndrome in the setting of acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol.– 2013.– Vol. 62.– P. 704–708. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.062.
5. Borraro-Sánchez G., Rosas-Peralta M., Ramírez-Arias E. et al. STEMI and NSTEMI: Real-world Study in Mexico (RENASCA) // Arch. Med. Research.– 2018.– Vol. 49 (8).– P. 609–619. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.01.005.
6. Concalves P., Ferreira J., Aguiar C. et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26 (9).– P. 865–872. doi: 10.1093/eurheartj/ehi187
7. Hajsadegh S., Chitsazan M., Chitsazan M. et al. Metabolic Syndrome is Associated With Higher Wall Motion Score and Larger Infarct Size After Acute Myocardial Infarction // Res. Cardiovasc.– 2015.– Vol. 4.– P. e25018. doi: 10.5812/rescardiovasc.25018.
8. Huang P. A comprehensive definition for metabolic syndrome // Dis. Model Mech.– 2009.– Vol. 2 (5–6).– P. 231–237. doi: 10.1242/dmm.001180.
9. Iannuzzi G., Maniscalco M., Elia A. et al. Left ventricular hypertrophy as protective factor after bypass grafting // Med. Hypotheses.– 2018.– Vol. 114.– P. 35–39. doi: 10.1016/j.mehy.2018.03.003.
10. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 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.
11. Jacobs D., Kroenke C., Crow R. et al. PREDICT: A Simple Risk Score for Clinical Severity and Long-Term Prognosis After Hospitalization for Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina // Circulation.– 1999.– Vol. 100.– P. 599–607. doi: 10.1161/01.cir.100.6.599.
12. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // Am. J. Hypertens.– 2000.– Vol. 13 (Suppl.1).– P. S3–S10. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00252-6.
13. Kastelein J., Holme I., Barter Ph. et al. Superiority of ApoB/ApoA1 Ratio for Predicting Cardiovascular Risk in Pooled Analyses of the Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) and Treating to New Targets (TNT) Trials // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 713–714. doi: 10.1186/s12944-017-0549-8.
14. Lin C., Lee P., Chen K. et al. Clinical, demographic, and biochemical characteristics of patients with acute st-segment elevation myocardial infarction: an analysis of acute coronary syndrome registry data of a single medical center from 2005 to 2016 // Acta Cardiol.– 2020.– Vol. 36 (1).– P. 1–7. doi: 10.6515/ACS.202001_36(1).20190704D.
15. Malliani A., Pagani M., Lombardi F. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain // Circulation.– 1991.– Vol. 84.– P. 1482–1492. doi: 10.1161/01.cir.84.2.482.
16. Mente A., Yusuf S., Islam S. et al. Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction: A Case-Control Study of 26,903 Subjects From 52 Countries // J. Am. Coll. Cardiol.– 2010.– Vol. 55.– P. 2390–2398. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.053.
17. Mornar Jelavic M., Babic Z., Pintaric H. Metabolic syndrome: influence on clinical severity and prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // Acta Cardiol.– 2015.–

- Vol. 70 (2).– P. 149–156. doi: 10.1080/ac.70.2.3073505.
18. Patel R., Su Sh., Neeland I. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic severity and progression of coronary artery disease // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 3017–3023. doi: 10.1093/eurheartj/ehq272.
 19. Reuter H., Hoffmann F., Zander W. et al. Arterial hypertension as prognostic marker in patients with ST-elevation myocardial infarction and early percutaneous coronary intervention // *J. Hypertension.*– 2017.– Vol. 35.– P. e29. doi: 10.1097/01.hjh.0000523055.21182.4d.
 20. Romero-Corral A., Somers V., Sierra-Johnson J. et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31 (6).– P. 737–746. doi: 10.1093/eurheartj/ehp487.
 21. Sarkar S., Paul B., Chakraborty P. et al. Association between Metabolic Syndrome and Acute Myocardial Infarction (AMI) // *Mymensingh Med. J.*– 2016.– Vol. 25 (4).– P. 628–634. PMID:27941721
 22. Schnabel R., Schulz A., Messow C. et al. Multiple marker approach to risk stratification in patients with stable coronary artery disease // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 3024–3031. doi: 10.1093/eurheartj/ehq322.
 23. Thomas F., Rudnichi A., Bacri A. et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors // *Hypertension.*– 2001.– Vol. 37.– P. 1256–1261. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1256.
 24. Uppalal B., Karanayil L. Incidence of metabolic syndrome in patients admitted to medical wards with ST elevation myocardial infarction // *J. Clin. Diagn. Res.*– 2017.– Vol. 11 (3).– P. 17–20. doi: 10.7860/JCDR/2017/24803.9481.
 25. Van De Borne P., Montano N., Narkiewicz K. et al. Importance of ventilation in modulating interaction between sympathetic drive and cardiovascular variability // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2001.– Vol. 280.– P. 722–729. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.2.H722.
 26. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet.*– 2004.– Vol. 364.– P. 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
 27. Zeller M., Steg Ph., Ravisy J. et al. Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction // *Circulation.*– 2008.– Vol. 118.– P. 482–490. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.753483.

Вплив наявності критеріїв метаболічного синдрому на перебіг раннього та віддаленого післяінфарктного періоду у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко, О.В. Довгань, О.С. Гур'єва

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

Мета роботи – оцінити клінічне значення наявності метаболічного синдрому (МС) у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) для перебігу післяінфарктного періоду та його впливу на прогноз на основі ретроспективного аналізу порівнянних пар пацієнтів.

Матеріали і методи. Ретроспективний аналіз бази з 820 випадків ГІМ з елевацією сегмента ST охоплював: оцінку наявності основних чинників ризику, які використовуються в шкалах TIMI, GRACE, PURSUIT, та компонентів МС при надходженні (наявність цукрового діабету та/або підвищення рівня глюкози > 7 ммоль/л, надлишкова маса тіла, артеріальна гіпертензія, порушення ліпідного спектра крові), а також оцінку показників клінічного перебігу госпітального періоду ГІМ, лікування і результатів віддаленого спостереження за пацієнтами з урахуванням випадків кардіальної смерті.

Результати та обговорення. Шляхом автоматизованого підбору пар були сформовані група 1 (n=41, пацієнти з МС) і група 2 (n=123, пацієнти без МС), подібні за датою госпіталізації та за такими 13 факторами ризику: вік, зріст, наявність серцевої недостатності, куріння, зниження систолічного артеріального тиску в 1-шу добу ГІМ, локалізація ураження за даними ЕКГ, піковий рівень МВ-фракції креатинфосфокінази і АСТ, наявність в анамнезі стенокардії напруження і періоду нестабільної стенокардії перед ГІМ, наявність ІМ в анамнезі, частота скорочень серця в 1-шу добу ГІМ, швидкість клубочкової фільтрації за СКД-ЕПІ у 1-шу добу ГІМ, чоловіча стать. Обов'язковою для пари був збіг перших 4 ознак, для інших ознак середня розбіжність у групах становила 1,87 ознаки на пару (при цьому максимальне розходження – три ознаки на пару). При порівнянні груп за факторами, що формують вищевказані шкали ризику для хворих з гострим коронарним синдромом, відмінностей не було. Група 1 характеризувалася тяжчим клінічним перебігом ГІМ. Проте хворим групи 1 частіше призначали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (95,1 порівняно з 72,4 %; p<0,01) та статини (48,8 проти 35,0 %; p<0,1). На 10-ту добу захворювання хворі групи 1 мали нижчі показники кінцеводіастолічного індексу ((59,10±2,55) порівняно з (66,50±2,38) мл/м² у групі 2; p<0,05), кінцевосистолічного індексу ((31,90±1,79) порівняно з (37,50±1,89) мл/м² у групі 2; p<0,05), вищі показники варіабельності серцевого ритму та менші значення показників дисперсії реполяризації, а також тенденцію до нижчої 3-річної смертності (4,9 порівняно з 17,1 %; p=0,05).

Висновки. Наявність у хворих з ГІМ супутнього МС пов'язане з тяжчим перебігом гострого періоду захворювання, але внаслідок більш інтенсивної кардіальної терапії в цій групі хворих відзначається сприятливіший перебіг післяінфарктного періоду.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, метаболічний синдром, прогноз, післяінфарктний період.

The effect of the presence of metabolic syndrome criteria on the post-infarction course in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation

O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko, O.V. Dovhan, O.S. Gurjeva

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

The aim – to assess the additional prognostic information of metabolic syndrome (MS) components in groups of patients with acute myocardial infarction with segment elevation ST (STEMI), equalized in terms of commonly used acute coronary syndrome (ACS) risk factors.

Materials and methods. Retrospective analysis of the 820 cases of STEMI included: evaluation of risk factors according to the scales TIMI, GRACE, PURSUIT, and evaluation of components of the metabolic syndrome at entry (the presence of diabetes mellitus and/or increasing glucose levels > 7 mmol/l, overweight, hypertension, dyslipidemia), as well as the assessment of the indicators of clinical course of hospital period of MI, treatment and results of follow-up of patients, including the information about cases of cardiac death.

Results and discussion. Via automated «case-match-control» algorithm from the basic cohort 2 groups were selected: group 1 (n=41, patients with MS) and group 2 (n=123, patients without MS). Matching criteria included following 13 risk factors: age, height, presence of heart failure, smoking, systemic hypotension at the 1 day of AMI, presence of anterior STEMI, the peak level of the MB-CK and AST, a history of angina and the period of unstable angina before STEMI, the presence of previous MI, baseline heart rate, baseline glomerular filtration rate (CKD-EPI), male gender. Groups were exactly matched by the first 4 matching criteria, and among other criteria maximum mismatch of 3 criteria was allowed (mean mismatch was 1.87 criteria from 13 per pair, and there were no significant differences in groups by each of 13 matching criteria). Otherwise, group 1 was characterized by more severe baseline profile, clinical course of hospital period, but it has the more intensive medical treatment also (including more frequent prescription of ACE inhibitors). According to the follow-up data, patients in group 1 had smaller end-systolic and end-diastolic indexes, more signed improvement in acute heart failure rate, higher heart rate variability and smaller dispersion of repolarisation at the 10th day. Also there was observed a trend toward a lower 3-year mortality (4,9 versus 17,1 %; p=0.05).

Conclusions. The presence of MS accompanying STEMI is associated with poorer course of acute period of the disease and, in a contrary, with more favorable course of post-infarction period because of more intensive cardiac therapy in this group of patients.

Key words: acute coronary syndrome, metabolic syndrome, prognosis, post-infarction period.

Профілактика та лікування венозних тромбоемболій у хворих з онкопатологією: проект клінічних рекомендацій *

С.М. Кожухов¹, Н.В. Довганич¹, І.І. Смоланка², І.А. Крячок², О.Ф. Лигирда²,
від імені робочої групи з кардіоонкології
Всеукраїнської асоціації кардіологів України

¹ ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ
² Національний інститут раку МОЗ України, Київ

Онкоасоційовані тромбози (ОАТ) – це актуальна міждисциплінарна проблема в кардіології та онкології. Активний рак є одним із найбільш значущих чинників ризику венозних тромбоемболій (ВТЕ). Із загальної кількості випадків ВТЕ 20 % припадає на ОАТ. При цьому ВТЕ є другою причиною смерті при раку, поступаючись тільки прогресуванню онкозахворювання. ВТЕ у пацієнтів з онкопатологією мають деякі особливості, як з патофізіологічної точки зору, так і з врахуванням факторів ризику, і особливо протипухлинного лікування. Експертами робочої групи з кардіоонкології було розроблено практичні настанови з ведення пацієнтів з ОАТ з метою профілактики ВТЕ, персоніфікованого вибору антикоагулянтної терапії для лікування ВТЕ. В основу проекту клінічних рекомендацій закладено мультидисциплінарний принцип співпраці кардіологів та онкологів, з урахуванням наукових даних і практичних рекомендацій. Фахівці різних спеціальностей, які будуть користуватися цими рекомендаціями, зможуть визначити найбільш відповідний алгоритм ведення пацієнтів з ОАТ, з урахуванням ризику кровотечі, залежно від типу онкологічного захворювання, характеру протипухлинного лікування і взаємодії лікарських засобів.

Ключові слова: венозні тромбоемболії, тромбоз, онкологічні захворювання, антикоагулянтна терапія.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) – третє за поширеністю захворювання серцево-судинної системи, яке трапляється із загальною частотою 100–200 випадків на 100 000 населення в рік [16]. ВТЕ має два різних стани: тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). ТГВ – патологічний стан, який характеризується утворенням тромбів у глибоких венах, найчастіше нижніх кінцівок. ТЕЛА – це часткова або повна оклюзія стовбура, великих, середніх і дрібних гілок легеневої артерії (ЛА), найчастіше тромботичними масами.

Злоякісне новоутворення (ЗН) є одним із найбільш значущих факторів ризику (ФР) виникнення ВТЕ. Серед усіх випадків ВТЕ 20 % є онкоасоційованими тромбозами (ОАТ) [10]. Порівняно з пацієнтами без раку, в пацієнтів з онкопатологією вищий ризик виникнення першого епізоду та рецидивного перебігу ВТЕ, вищий ризик кровотеч при прийманні антикоагулянтів [25, 29].

ВТЕ є незалежним негативним чинником прогнозу, який підвищує імовірність смерті в онкопацієнтів. ВТЕ – друга за значущістю причина смерті в госпіталізованих хворих на рак. Ризик ВТЕ у

* Стаття є коротким узагальненням клінічних рекомендацій, повну версію яких буде надруковано в додатку до «Українського кардіологічного журналу».

хворих на рак, які перенесли оперативне втручання, в 3–5 разів вищий, ніж у пацієнтів без раку. З огляду на це, профілактика розвитку ВТЕ – один із важливих кроків для збільшення виживання пацієнтів із ЗН [14].

Застосування антикоагулянтної терапії (АКТ) у популяції хворих з онкопатологією є складнішим через підвищений ризик як рецидивів ВТЕ, так і великих кровотеч порівняно з таким у загальній популяції.

Враховуючи все вищесказане, необхідним є розроблення тактики лікування ВТЕ у хворих на рак у гострий період, а також визначення тривалості лікування для запобігання рецидиву ВТЕ та мінімізації ризику кровотеч.

З розвитком кардіоонкології питанням тромбозів у пацієнтів з онкопатологією приділяється велика увага [17, 34]. Мультидисциплінарний підхід, коли до ведення пацієнта залучаються онкологи, хірурги, гематологи, хіміотерапевти, радіологи, кардіологи та інші спеціалісти, є основою для поліпшення якості життя та виживання.

Методологія клінічних рекомендацій

Проект клінічних рекомендацій розроблено мультидисциплінарною робочою групою з кардіоонкології, до складу якої входять незалежні клініцисти та експерти з методології різних спеціальностей (кардіологія, онкологія, гематологія, онкохірургія та функціональна діагностика), та є узагальненням українського і міжнародного досвіду профілактики та лікування ВТЕ у онкохворих.

Основна мета цього документа – створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги хворим з онкоасоційованими ВТЕ.

Обґрунтування та положення настанов з ведення ВТЕ у пацієнтів із ЗН базуються на міжнародних рекомендаціях (ASCO, ESC, ESMO тощо), побудованих на доказах (evidence-based medicine), і мають конкретні посилання на джерела доказової медицини (рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, систематизовані огляди літератури тощо).

Фактори ризику венозних тромбоемболій

Оскільки ВТЕ є багатофакторним захворюванням, абсолютний ризик залежить від поєднання чинників: тип пухлини, стадія захворювання, хіміотерапія (ХТ) та/або гормонотерапія, хірургічні втручання, тривалість анестезії, наявність центрального венозного катетера, вік, іммобілізація та ВТЕ в анамнезі [20].

Вид лікування раку також впливає на ризик ВТЕ: зокрема хірургічні втручання. Серед пацієнтів, які перенесли операції, пов'язані з раком, частота проксимального ТГВ становить 10–20 %, частота клінічно вираженої ТЕЛА становить 4–10 %, а частота летальних випадків – 0,2–5 % [20, 25].

Поєднання онкологічного процесу та ВТЕ суттєво підвищує ризик виникнення смерті. Частота розвитку ТГВ і ТЕЛА також залежить від локалізації ЗН. Якщо серед усіх локалізацій частота ВТЕ становить 7,6 %, то в пацієнтів з раком шлунка, підшлункової залози частота сягає 20 %. Одним із важливих факторів, які сприяють виникненню ВТЕ, є застосування цитостатиків.

Фактори ризику розвитку ВТЕ в пацієнтів із ЗН, які отримують ХТ:

- локалізація пухлини (легені, жіночі статеві органи, молочна залоза, органи сечовиділення, шлунково-кишкового тракту, пухлини голови та шиї, лімфоми);
- ХТ, особливо інгібітори ангіогенезу, талідомід, леналідомід;
- гормональна терапія (естрогени, антиестрогени);
- використання колонієстимулювальних факторів (еритропоетин, аналоги);
- центральний венозний катетер;
- кількість тромбоцитів у крові $\geq 350 \cdot 10^9$ /л до початку лікування;
- рівень гемоглобіну в крові < 10 г/л;
- кількість лейкоцитів у крові $> 11 \cdot 10^9$ /л;
- гормональна контрацепція.

Для оцінки ризику розвитку ВТЕ у хворих із ЗН було розроблено низку шкал та прогностичних моделей. Найбільш вживаною серед них є шкала Khorana, завдяки якій амбулаторні пацієнти були розподілені на групи з низьким (0 балів), проміжним (1 або 2 бали) і високим ризиком (≥ 3 бали) ВТЕ, пов'язаним із ХТ (табл. 1) [12].

Діагностика венозних тромбоемболій

Клінічна картина ВТЕ залежить від місця виникнення тромбозу. При ТГВ симптоми будуть взаємопов'язані з рівнем пошкодження венозного русла нижніх кінцівок. Тромбози в басейні нижньої та верхньої порожнистої вен трапляються рідше, і, як правило, вони пов'язані з локальним онкопроцесом або асоційовані з місцем оперативного втручання.

Часто перебіг ВТЕ може бути асимптомним або виявлятися випадково при проведенні візуалізаційних методів діагностики. На патологоанатомічних секціях тромби в ЛА виявляють у 50 %.

При ураженні судин кінцівок виявляються набряк, зміни кольору шкіри, гіпертермія, пальпаторно може визначатися уражена вена, наявні

Таблиця 1

Прогностична модель венозної тромбоемболії, асоційованої з хіміотерапією, в амбулаторних пацієнтів зі злякисним новоутворенням (шкала Khorana)

Фактори ризику ВТЕ	Бали ризику
Локалізація раку і гістотип пухлини	
Дуже високий ризик (аденокарцинома шлунка, аденокарцинома підшлункової залози)	2
Високий ризик (ЗН легень, гінекологічні пухлини, пухлини сечового міхура, яєчок, лімфоми)	1
Гематологічні фактори ризику	
Рівень тромбоцитів до проведення ХТ $\geq 350 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Рівень гемоглобіну до проведення ХТ або використання еритропоетинів $< 100 \text{ г/л}$	1
Рівень лейкоцитів до проведення ХТ $> 11 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Пов'язані з пацієнтом фактори ризику	
Індекс маси тіла $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1

ознаки колатерального кровообігу (переповнені поверхневі вени). При тромбозі судин черевної порожнини може турбувати біль, порушення перистальтики кишечника, поява колатералей на передній черевній стінці. При тромбозі судин печінки та/або селезінки можуть виникати ознаки жовтяниці, кровотечі з розширених вен стравоходу.

При ТЕЛА механічна обструкція легеневого артеріального русла призводить до різкого підвищення тиску в ЛА з розвитком артеріальної гіпоксемії та дихальної недостатності.

Для ТЕЛА характерні такі синдроми:

– больовий синдром у грудній клітці, який може бути різного ступеня інтенсивності, іррадіювати в міжлопатковий простір;

– синдром гострої дихальної недостатності – раптове виникнення експіраторної задишки, ціанозу, бронхоспазму. На масивну ТЕЛА вказує розвиток ціанозу обличчя, шиї, верхньої частини тулуба. Раптово виниклий ціаноз у поєднанні із задишкою, тахікардією та болем у грудній клітці з високою вірогідністю вказує на ТЕЛА;

– синдром гострої судинної недостатності – рефлекторне різке зниження артеріального тиску (АТ) у великому колі кровообігу та зменшення надходження крові в ЛШ, що зумовлено різким підвищенням тиску в малому колі кровообігу. Прогресивне зниження АТ може призвести до фатального наслідку;

– синдром гострої правошлуночкової недостатності – розвиток гострого легеневого серця в результаті рефлекторного спазму судин легень і різкого підвищення діастолічного тиску, що призводить до перевантаження правого шлуночка (ПШ) та зниження його скоротливої здатності;

– синдром гострого порушення ритму серця – синусова тахікардія, екстрасистолія, фібриляція передсердь, блокада правої ніжки пучка Гіса, зумовлені гіпоксією міокарда та перевантаженням ПШ;

– синдром гострої коронарної недостатності – невідповідність між кровопостачанням і метаболічною потребою ПШ, зниженням АТ та артеріальною гіпоксемією, що може супроводжуватися змінами на ЕКГ, характерними для гострого коронарного синдрому;

– церебральний синдром – психомоторне збудження, порушення центральної нервової системи, що виявляється судомою, зумовленими розвитком гіпоксії мозку, енцефалопатією та набряком мозку;

– абдомінальний синдром – біль у ділянці печінки, нудота, блювота, метеоризм, у результаті збільшення печінки, перерозтягнення глісонової капсули та спазму артерій черевної порожнини;

– лихоманковий синдром – підвищення температури тіла до субфебрильних показників, рідко – до фебрильних.

Згідно з клінічними рекомендаціями, найпростішим методом визначення клінічної вірогідності ТЕЛА є застосування шкал Женевської та Wells. Шляхом визначення кількості балів за окремими факторами можна запідозрити клінічну вірогідність ТЕЛА (табл. 2).

Методи візуалізації венозної тромбоемболії

Основні методи візуалізації тромбів у ЛА – це селективна ангіопульмонографія (золотий стандарт) та комп'ютерна томографія (КТ). Спіральна КТ із внутрішньовенним контрастуванням дозволяє отримати високоякісне зображення ЛА і визначити точну локалізацію ТЕЛА. Метод дозволяє не тільки підтвердити діагноз ТЕЛА, а й отримати інформацію про альтернативні захворювання. За відсутності можливості швидкого виконання КТ або ангіопульмонографії проводять ехокардіографію.

Ехокардіографія. Запідозрити діагноз ТЕЛА дозволяє наявність типових ехокардіографічних ознак – розширення та гіпокінезія ПШ, зміна відношення об'ємів ПШ/ЛШ на користь ПШ, що обумовлене зміщенням міжшлуночкової перегородки в бік ЛШ, збільшення правого передсердя, розширення проксимальної частини ЛА, збільшення швидкості трикуспідальної регургітації,

Таблиця 2

Шкали визначення клінічної вірогідності тромбоемболії легеневої артерії в пацієнтів з активним злоякісним новоутворенням

Женевська шкала		Шкала Wells	
Параметри	Оцінка	Параметри	Оцінка
Фактори, що сприяють			
Анамнез ТЕЛА або ТГВ	3	Анамнез ТЕЛА або ТГВ	1,5
Хірургічне втручання або переломи протягом останнього місяця	2	Хірургічне втручання чи іммобілізація протягом останніх чотирьох тижнів	1,5
Вік > 65 років	1		
Злоякісна пухлина, що активно розвивається	2	Злоякісна пухлина, яка активно розвивається	1
Симптоми			
Кровохаркання	2	Кровохаркання	1
Біль в одній нижній кінцівці	3		
Клінічні ознаки			
ЧСС 75–94 за 1 хв ≥ 95 за 1 хв	3 5	ЧСС ≥ 100 за 1 хв	1,5
Біль при пальпації глибоких вен нижньої кінцівки та набряки однієї нижньої кінцівки	4	Клінічні ознаки ТГВ	3
		Альтернативний діагноз менш вірогідний, ніж ТЕЛА	3
Клінічна вірогідність			
Трирівнева шкала			
Низька	0–3	Низька	0–1
Середня	4–10	Середня	2–6
Висока	≥ 11	Висока	≥ 7
Дворівнева шкала			
Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–5	Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–4
Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 6	Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 5

ЧСС – частота скорочень серця.

підвищення систолічного тиску в ЛА із визначенням ступеня легеневої гіпертензії. Може бути відкритим овальне вікно з наявністю шунтування крові з правого передсердя в ліве, що визначається за допомогою доплерехокардіографії [1, 6]. Інколи при дослідженні можлива пряма візуалізація ембола в ЛА.

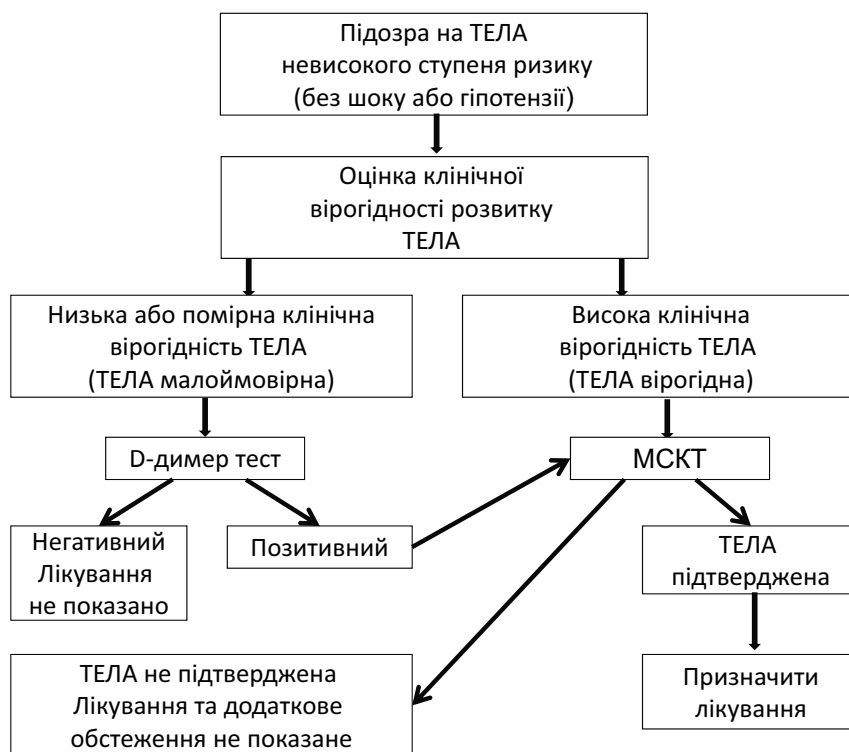
ЕКГ. Зміни на ЕКГ корелюють з тяжкістю легеневої емболії. Це ознаки гострого перевантаження ПШ: поява зубця Q в III відведенні, негативний зубець T у відведеннях III, aVF, V1–V3, а також глибокий зубець S в I і поглиблення зубця S у лівих грудних відведеннях, P-pulmonale. Характерною є синусова тахікардія, можлива екс-

трасистоія, блокада правої ніжки пучка Гіса, рідше – фібриляція передсердь.

Біомаркери. Визначення рівня тропоніну T або тропоніну I використовується для стратифікації пацієнтів – визначення ступеня ризику смерті.

В окремих випадках скринінговим методом може виступати D-димер. Проте у хворих з онкопатологією цей метод не зовсім прийнятний, оскільки ЗН можуть супроводжуватися його підвищенням [4]. Користь показника D-димера є тільки за умови його рівня, нижчого від верхньої межі норми, в цьому випадку діагноз ТЕЛА необхідно переглянути. Слід зазначити, що в багатьох пацієнтів після перенесеної ТЕЛА рівень D-димера

А



Б

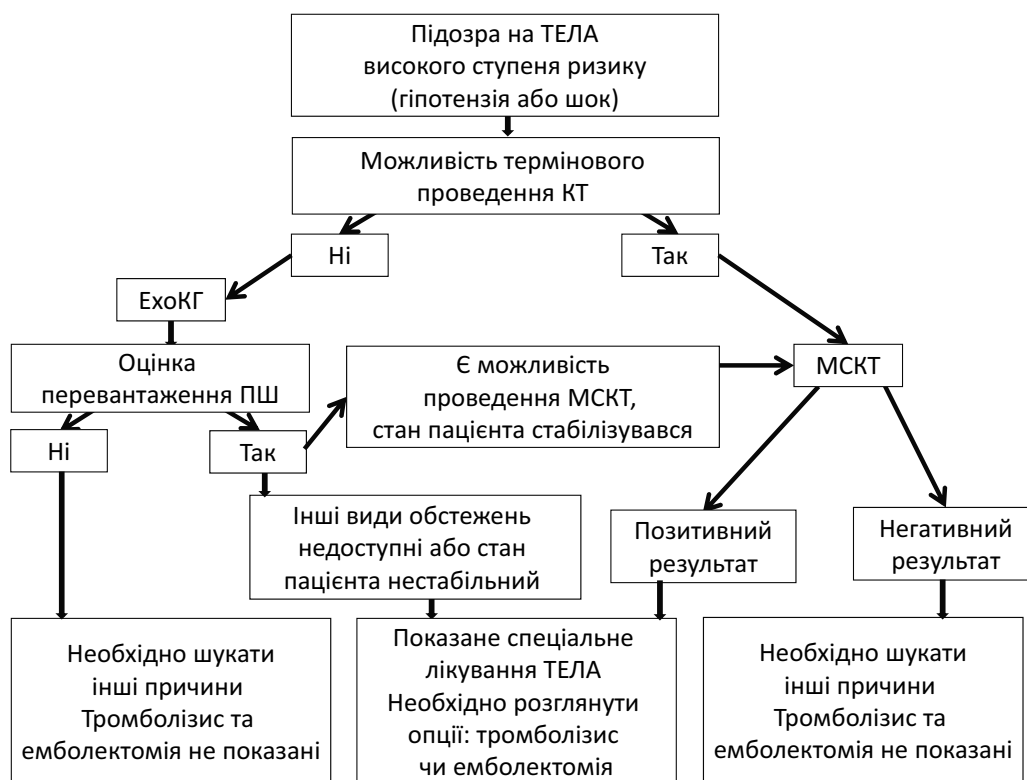


Рис. 1. Алгоритм діагностичного пошуку ТЕЛА в пацієнтів без шоку і гіпотензії (А), з гіпотензією або шоком (Б).

Таблиця 3

Антикоагулянтна терапія у хворих хірургічного профілю

Препарат	Доза
Гепарин	5000 МЕ підшкірно за 2–4 год до оперативного втручання і кожні 8 год після, або 5000 МЕ підшкірно за 10–12 год до оперативного втручання і 5000 МЕ 1 раз на добу після втручання
Еноксапарин	20 мг підшкірно за 2–4 год до оперативного втручання і 40 мг 1 раз на добу підшкірно або 40 мг підшкірно за 10–12 год до оперативного втручання і 40 мг 1 раз на добу підшкірно після втручання
Дальтепарин	2500 МЕ 1 раз на добу підшкірно за 2–4 год до оперативного втручання і 5000 мг 1 раз на добу підшкірно після втручання або 5000 мг підшкірно за 10–12 год до оперативного втручання і 5000 мг 1 раз на добу підшкірно після втручання
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз на добу підшкірно до оперативного втручання і через 6–8 год після оперативного втручання

може залишатися підвищеним упродовж кількох місяців, незважаючи на АКТ. Тому при рецидивній ТЕЛА підвищення рівня D-димера не можна розглядати як маркер повторної ВТЕ, хоча нормальне значення показника дозволяє заперечити рецидив захворювання [26, 27].

Компресійна ультрасонографія (КУСГ) вен нижніх та верхніх кінцівок дозволяє виявити ТГВ і підтвердити джерело емболізації ЛА.

Діагностичний пошук ТЕЛА необхідно проводити за алгоритмом, запропонованим рекомендаціями з ведення пацієнтів з ТЕЛА Європейського товариства кардіологів та рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України (рис. 1) [1, 16]. Залежно від клінічного стану пацієнта – наявності шоку чи гіпотензії, алгоритм буде відрізнятися. Це залежить від тяжкості хворого і його мобільності.

Профілактика венозної тромбоемболії**Профілактика в онкологічній хірургічній практиці**

У всіх пацієнтів зі ЗН, яким планується проведення великих хірургічних втручань, особливо при тривалих і травматичних абдомінальних, торакальних, онкоурологічних, онкоортопедичних операціях, повинна бути розглянута АКТ з нефракціонованим (НФГ) або низькомолекулярним (НМГ) гепарином, якщо вони не протипоказані через активну кровотечу або високий ризик кровотечі (табл. 3). Профілактика повинна починатися до проведення втручання.

Механічні методи можуть комбінуватися з фармакологічною тромбoproфілактикою, але їх не слід використовувати в якості монотерапії для профілактики ВТЕ, якщо антикоагулянти не протипоказані через активну кровотечу або високий ризик кровотечі. Комбінований режим фармако-

логічної і механічної профілактики може поліпшити ефективність лікування, особливо в пацієнтів з високим ризиком ВТЕ.

Фармакологічна тромбoproфілактика в пацієнтів, які перенесли велике оперативне втручання з приводу раку, повинна тривати протягом не менше 7–10 діб. Розширену профілактику НМГ терміном до 4 тижнів після операції слід розглядати для пацієнтів, які перенесли великі абдомінальні або тазові операції з приводу раку, які мають ознаки високого ризику, такі як обмежена рухливість, ожиріння, ВТЕ в анамнезі або за наявності додаткових ФР.

При низькому ризику ВТЕ і невеликих за обсягом онкохірургічних втручаннях, що супроводжуються ранньою активацією пацієнтів у день операції або в першу добу після операції – рекомендована тільки рання активізація пацієнтів.

Усім пацієнтам з активним ЗН, яким плануються великі хірургічні втручання, перед проведенням оперативного втручання показано проведення КУСГ вен нижніх кінцівок. При тривалій післяопераційній іммобілізації (більше 3 діб) необхідно повторити КУСГ вен нижніх кінцівок – перед активізацією хворого, навіть при профілактичному застосуванні АКТ.

Таким чином, у період не менше ніж за 2 год до оперативного втручання, але не більше як за 12 год перевага надається призначенню НМГ 1 раз на добу, тривалість застосування НМГ повинна становити не менше 7–10 діб. На сьогодні відсутні дані стосовно переваги одного чи іншого НМГ.

Тривалість профілактики після хірургічних втручань

У окремих пацієнтів, зокрема після великих лапаротомічних втручань для профілактики ВТЕ рекомендується тривале застосування НМГ – 4 тижні, за відсутності ризику кровотечі. В окре-

Таблиця 4

Препарати, рекомендовані для профілактики венозної тромбоемболії в госпіталізованих пацієнтів з раком

Препарат	Доза	Примітка
Гепарин	5000 МЕ підшкірно кожні 8 год	Необхідний контроль кількості тромбоцитів Рекомендовано в пацієнтів з нирковою недостатністю
Еноксапарин	40 мг 1 раз на добу підшкірно	НМГ Схвалено для лікування ТГВ і ТЕЛА
Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз на добу підшкірно	НМГ
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз на добу підшкірно	Інгібітор Ха-фактора Може використовуватися при ГТ Схвалено для лікування гострої ТЕЛА

ГТ – гепариніндукована тромбоцитопенія.

мих випадках післяопераційна тромбoproфілактика може бути розширена, з урахуванням індивідуального балансу ризик/користь.

Профілактика в госпіталізованих хворих

Госпіталізовані пацієнти з активним ЗН і невідкладним станом та/або обмеженою рухливістю (імобілізація) повинні отримувати медикаментозну тромбoproфілактику в разі відсутності кровотеч або протипоказань до застосування АКТ (табл. 4).

У госпіталізованих пацієнтів з активним ЗН без додаткових ФР повинна бути розглянута фармакологічна тромбoproфілактика за відсутності кровотеч або протипоказань до АКТ.

Необхідність профілактики ВТЕ у госпіталізованих хворих з онкопатологією можна визначити і на основі оцінки індивідуального ризику пацієнта, для цього було розроблено кілька шкал, одна з яких представлена в табл. 5 [7, 11, 12].

У всіх шкалах за оцінкою ризику ВТЕ наявність онкологічного захворювання має максимальне значення в балах.

Профілактика в амбулаторних хворих, які отримують системну хіміотерапію

Ризик виникнення симптомної ВТЕ в амбулаторних пацієнтів, які отримують ХТ, становить близько 5–10 %, при цьому ризик ВТЕ та кровотеч залежить від індивідуального ризику, пов'язаного з типом раку, виду лікування раку та особливостей пацієнта (наявність ФР).

За відсутності встановленого діагнозу ВТЕ АКТ не рекомендована всім пацієнтам з раком, оскільки АКТ не поліпшує виживання. Призначення АКТ є обґрунтованим тільки у хворих на рак і з високим ризиком ВТЕ. Тому всі пацієнти з раком повинні бути стратифіковані на предмет

Таблиця 5

Індивідуальна оцінка ризику виникнення венозної тромбоемболії в госпіталізованих хворих

Фактор ризику	Бали*
Активний онкопроцес	3
ВТЕ в анамнезі	3
Гіперкоагуляція (фактор V Лейдена, антитіла до кардіоліпіну тощо)	3
Масивне оперативне втручання (тривалістю > 60 хв)	2
Необхідність імобілізації, не пов'язаної з оперативним втручанням	1
Вік > 70 років	1
Продовження прийому гормональної замісної терапії або контрацептивів	1
Ожиріння (індекс маси тіла > 29 кг/м ²)	1

* Доведена користь від профілактики при сумі балів ≥ 4 .

ризик ВТЕ перед початком і в процесі ХТ, і періодично (кожні 3–6 міс) після її закінчення.

Нові оральні антикоагулянти

У двох рандомізованих клінічних дослідженнях були оцінені нові оральні антикоагулянти (НОАК) для первинної профілактики ВТЕ у вибраних амбулаторних пацієнтів з раком проміжного та високого ризику виникнення ВТЕ, наявність ≥ 2 балів за шкалою Khorana.

У дослідження CASSINI (n=841) було залучено хворих із помірним і високим ризиком розвитку ВТЕ за даними шкали Khorana (> 2 балів). Протягом 6 міс порівнювали тромбoproфілактику ривароксабаном (10 мг на добу) з плацебо.

Первинна кінцева точка передбачала симптомний або безсимптомний ТГВ (нижніх та верхніх кінцівок), ТЕЛА та смерть, пов'язану з ВТЕ. Головною кінцевою точкою щодо небажаних явищ вважали епізоди великих кровотеч [13]. Протягом 6 міс первинна кінцева точка була зареєстрована у 25 (6,0 %) із 420 хворих у групі ривароксабану і у 37 (8,8 %) з 421 у групі плацебо ($p=0,10$). Вторинна кінцева точка (смерть від будь-якої причини за період 6 міс) становила 84 (20,0 %) випадки у групі ривароксабану та 100 (23,8 %) – у групі плацебо. Епізоди великих кровотеч були відзначені у 8 (2,0 %) із 405 хворих у групі ривароксабану і у 4 (1,0 %) із 404 хворих у групі плацебо.

У дослідженні AVERT ($n=563$) оцінювали ефективність і безпечність апіксабану (2,5 мг двічі на добу) щодо тромбопрофілактики у схожих амбулаторних хворих з онкопатологією (> 2 балів), які тільки починали отримувати ХТ. Первинна кінцева точка була такою ж: об'єктивно підтверджена ВТЕ протягом 6 міс і епізоди великих кровотеч [3]. ВТЕ була зареєстрована у 12 (4,2 %) із 288 хворих у групі апіксабану та у 28 (10,2 %) із 275 хворих у групі плацебо ($p<0,001$). Епізоди значних кровотеч були відзначені в 10 (3,5 %) хворих у групі апіксабану і у 5 (1,8 %) – у групі плацебо ($p=0,046$).

Тромбози пов'язані із центральним венозним катетером

Катетер-спровоковані тромбози (КСТ) можуть призвести до легеневої емболії та інфікуван-

ня, а також до виходу з ладу катетера і можливих затримок лікування [30]. Частота розвитку КСТ становить 14–18 %, при цьому 5 % випадків набувають симптоматичного характеру [8]. Існує низка ФР для КСТ з огляду на тип катетера, локалізацію його розташування; ризик пов'язаний з пацієнтом, – інфекція, ВТЕ в анамнезі, спадкова тромбофілія, тип ЗН та його лікування. Для виявлення КСТ застосовують ультрасонографію із доплерографією. Зазвичай видаляють катетер, призначають АКТ, проводять тромболізис або хірургічну тромбектомію. НМГ є препаратами вибору для лікування КСТ як у гострий період, так і протягом 3 міс.

Лікування венозної тромбоемболії у хворих з онкопатологією

Пацієнти з клінічною вірогідністю ТЕЛА повинні бути негайно госпіталізовані до відділень реанімації/невідкладної терапії з можливістю постійного моніторного спостереження за параметрами центральної гемодинаміки. Лікування хворих з ТЕЛА передбачає зняття больового синдрому, зниження тиску в ЛА, відновлення легеневого кровообігу, запобігання рецидивам ВТЕ. Основне патогенетичне лікування ТЕЛА – АКТ [14, 16].

Пацієнтам з високим ризиком (порушення гемодинаміки у вигляді шоку або стійкої гіпотензії) показана первинна реперфузія (зазвичай оперативне втручання), пацієнтам з проміжним високим ризиком, як зазначено на *рис. 2*, показано проведення ТЛТ (за відсутності протипоказань).

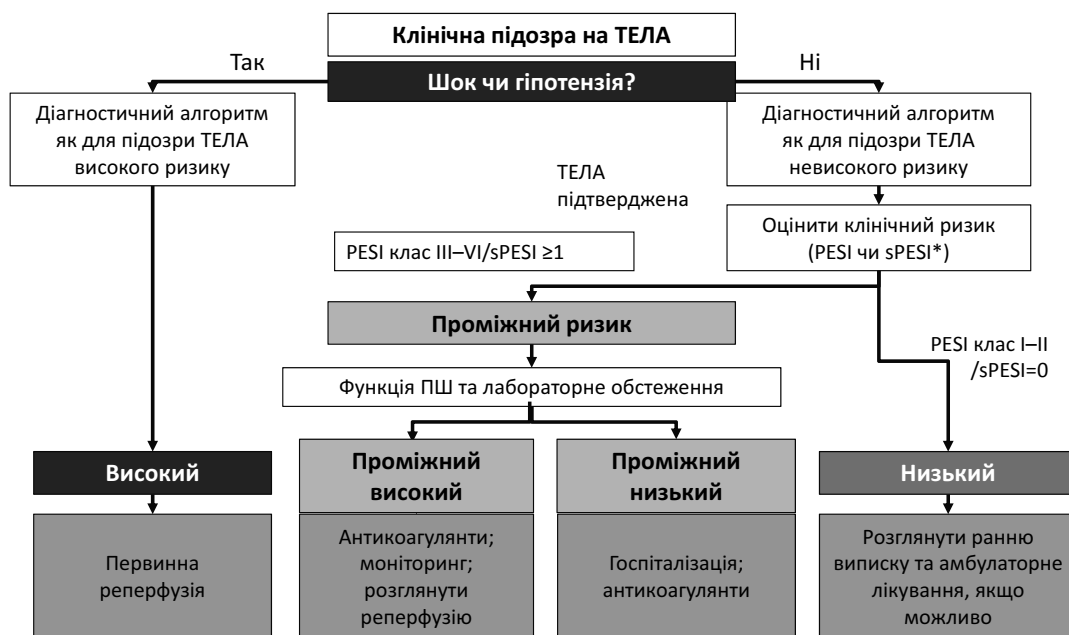


Рис. 2. Діагностичний алгоритм при клінічній підозрі на тромбоемболію легеневої артерії.

Таблиця 6

Препарати, рекомендовані для лікування венозної тромбоемболії у хворих зі злякисним новоутворенням у гостру фазу

Препарат	Доза
Гепарин (НФГ)*	Внутрішньовенний болюс 80 ОД/кг маси тіла (максимальна доза 4000 ОД) з подальшою внутрішньовенною інфузією в дозі 18 ОД/кг/год (максимальна доза 1000 ОД/год) протягом 24–48 год. Контроль АЧТЧ обов'язковий кожні 6 год (АЧТЧ 50–70 с або в 2,0–2,5 разу вище від початкового)
Еноксапарин	1,0 мг/кг двічі на добу або 1,5 мг/кг 1 раз на добу підшкірно
Дальтепарин	100 ОД/кг двічі на добу або 200 ОД/кг 1 раз на добу підшкірно
Надропарин	86 ОД/кг двічі на добу або 171 ОД/кг 1 раз на добу підшкірно
Фондапаринукс	5 мг 1 раз на добу (маса тіла < 50 кг) 7,5 мг (від 50 до 100 кг) 10 мг (>100 кг) підшкірно кожні 24 год

* Використовується рідко із-за важкості контролю. АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час.

Лікування в гострий період: тромболітична терапія

Дані про ТЛТ у хворих на рак є обмеженими. Рекомендується індивідуальний підхід для прийняття рішення з урахуванням нестабільності гемодинаміки та ризику кровотеч.

Лікування в гострий період: антикоагулянтна терапія

Відповідно до сучасних рекомендацій на сьогодні НМГ є основою стандартного лікування гострої фази ОАТ, унаслідок кращої ефективності стосовно рецидивів ВТЕ та кращого профілю безпеки порівняно з антагоністами вітаміну К (АВК) (табл. 6). НМГ також краще за НФГ протягом перших 5–10 діб антикоагуляції для пацієнтів з ОАТ, з наступним заміщенням АВК (тільки після досягнення цільового міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0–3,0 упродовж не менше 2 послідовних днів), за відсутності тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну (КК) < 30 мл/хв).

Для тривалої антикоагуляції НМГ протягом принаймні 6 міс має кращу ефективність, порівняно з АВК. АВК є прийнятною альтернативою для довгострокової терапії, якщо НМГ не доступні.

Терапія НМГ або АВК після перших 6 міс може бути пролонгована для окремих пацієнтів з активним ЗН – у разі метастазування або в пацієнтів, які отримують ХТ.

Низькомолекулярні гепарини та антагоністи вітаміну К

НМГ є кращим порівняно з АВК для раннього лікування ОАТ (CANTHANOX, CLOT, LITE, ONCENOX та CATCH) [31].

НОАК та антагоністи вітаміну К

Останнім часом у хворих з ОАТ для лікування ВТЕ почали використовувати НОАК. Сучасні клінічні настанови рекомендують використовувати НМГ як препарати першої лінії, порівняно з НОАК, як для гострої ВТЕ, так і для вторинної профілактики ОАТ. До недавнього часу був доступний лише post hoc аналіз відібраних хворих на рак із низьким рівнем ризику, в якому порівнювали докази застосування НОАК для лікування ВТЕ. Серед усіх НОАК на сьогодні мінімальна доказова база існує для апіксабану, едоксабану і ривароксабану (табл. 7).

У дослідження Hokusai-VTE (n=1050) було залучено хворих із ЗН та гострою симптомною або випадковою (безсимптомною) ВТЕ, яким призначали НМГ протягом принаймні 5 діб, а потім едоксабан або дальтепарин протягом щонайменше 6 міс та до 12 міс [28]. Едоксабан застосовували в дозі 60 мг на добу зі зменшенням дози до 30 мг на добу пацієнтам із масою тіла ≤ 60 кг, КК 30–50 мл/хв. Дальтепарин дозували до 200 МО/кг щодня протягом першого місяця, далі 150 МО/кг. Первинна кінцева точка (рецидив ВТЕ або велика кровотеча) становила 12,8 % в групі едоксабану і 13,5 % – хто отримував дальтепарин (p=0,006 для non inferiority). Частота великих кровотеч була значно вищою в групі едоксабану (шлунково-кишкові кровотечі у хворих на рак шлунково-кишкового тракту (ШКТ)).

У дослідженні SELECT-D (n=406) пацієнтів із ЗН та первинним діагнозом ВТЕ рандомізували в групу ривароксабану (15 мг двічі на добу протягом 3 тиж, далі 20 мг щодня) або дальтепарину (200 МО/кг щодня протягом 1 міс, далі 150 МО/кг щодня) [33]. Первинну кінцеву точку (рецидив ВТЕ протягом 6 міс) спостерігали у 11 % пацієнтів у групі дальтепарину та у 4 % – у групі ривароксабану. Частота клінічно значущих кровотеч була

Таблиця 7

НОАК, які рекомендовані для лікування венозної тромбоемболії у хворих зі злякисним новоутворенням в гостру фазу

Дослідження	Рецидив ВТЕ (%)	Великі кровотечі (%)	Клінічно значущі невеликі кровотечі (%)	Смертність (%)
Hokusai VTE Cancer	8,8 проти 6,5	3,2 проти 5,6	8,2 проти 12,3	24,2 проти 24,8
Порівняння дальтепарину і едоксабану	Едоксабан не поступався НМГ за комбінованою кінцевою точкою: рецидив ВТЕ або великі кровотечі. Великі кровотечі частіше виникали в групі едоксабану. Суттєво не відрізнялися частота невеликих кровотеч, а також смертність			
SELECT-D	11 проти 4	4 проти 6	4 проти 13	30 проти 25
Порівняння дальтепарину і ривароксабану	У групі ривароксабану була значно нижчою частота рецидивів ВТЕ. Частота великих кровотеч суттєво не відрізнялася, хоча частота невеликих кровотеч була значно вищою в групі ривароксабану. Не виявлено різниці щодо смертності			
ADAM VTE	14,1 проти 3,4	2,1 проти 0,0	4,2 проти 6,2	10,6 проти 15,9
Порівняння дальтепарину й апіксабану	Значне зниження рецидивів ВТЕ в групі апіксабану. Не було суттєвої різниці щодо частоти кровотеч або смертності			
CARAVAGGIO	7,9 проти 5,6	3,8 проти 4,0	9,0 проти 6,0	26,4 проти 23,4
Порівняння дальтепарину й апіксабану	Апіксабан не поступався НМГ за кінцевою точкою: рецидив ВТЕ. Не було підвищення ризику виникнення основних кровотеч. Не спостерігалось збільшення великих кровотеч або шлунково-кишкових кровотеч			

статистично значуще вищою в пацієнтів, які приймали ривароксабан (4 проти 13 %). Пацієнти з раком ШКТ також мали високу схильність до кровотечі [33].

У дослідженні ADAM VTE (n=300) пацієнтів з різними типами ОАТ, включаючи тромбоз верхніх кінцівок і тромбоз мезентеріальних вен, було рандомізовано в групу апіксабану (10 мг двічі на добу протягом 7 діб, а потім 5 мг двічі на добу) або дальтепарину (200 МО/кг щодня протягом 1 міс, після чого 150 МО/кг щодня) протягом 6 міс. Первинна кінцева точка – великі кровотечі – була низькою, без суттєвої різниці між групами. Рецидиви ВТЕ спостерігалися у 0,7 % пацієнтів в групі апіксабану, порівняно з 6,3 % – в групі дальтепарину (p=0,028). Великі кровотечі становили 6 % в обох групах [22].

У дослідження CARAVAGGIO було залучено 1170 пацієнтів із симптомним або випадковим гострим ТГВ або ТЕЛА, які отримували апіксабан (у дозі 10 мг двічі на добу протягом 7 діб, далі в дозі 5 мг двічі на добу) або дальтепарин (200 МО/кг щодня протягом 1 міс, після чого 150 МО/кг щодня) протягом 6 міс. Первинна кінцева точка – рецидиви ВТЕ – спостерігалася у 5,6 % осіб у групі апіксабану і 7,9 % у групі дальтепарину. Великі кровотечі спостерігалися у 3,8 % та 4,0 % пацієнтів. Відповідно апіксабан не поступався НМГ для лікування ОАТ, без під-

вищеного ризику виникнення кровотеч, зокрема шлунково-кишкових [2].

Отже, наявні дані свідчать про те, що НОАК не поступаються НМГ і можуть мати переваги в окремих пацієнтів. У 2019 р. у низці рекомендацій, зокрема Європейського товариства кардіологів з ведення пацієнтів з ТЕЛА, було вказано, що тільки едоксабан або ривароксабан слід розглядати як альтернативу НМГ, за винятком пацієнтів з раком ШКТ, а апіксабан введено в рекомендації з лікування ОАТ у 2020 р. [16, 22, 28, 33].

Щодо використання АВК і НОАК, то якщо в пацієнтів з ВТЕ без ЗН НОАК мають перевагу порівняно з АВК і НМГ, то в протилежність – за умови ВТЕ на тлі ЗН – НМГ є кращим за АВК або НОАК, принаймні протягом перших 3 міс.

Особливістю використання НОАК для лікування ОАТ є те, що їх не призначають пацієнтам з високим ризиком кровотеч, включаючи пацієнтів з раком шлунка/кишечника, пацієнтам з ризиком кровотеч з верхніх відділів ШКТ, сечового міхура, пацієнтам з активною дуоденальною виразкою, гастритом, езофагітом або колітом.

Режим дозування ривароксабану при ВТЕ: 15 мг двічі на добу впродовж 3 тиж, далі по 20 мг 1 раз на добу. Едоксабан призначають після початкового застосування НМГ \geq 5 днів у дозі 60 мг 1 раз на добу (30 мг 1 раз на добу, якщо КК 30–50 мл/хв або маса тіла < 60 кг). Апіксабан признача-

Таблиця 8

Алгоритм призначення НМГ у пацієнтів з тромбоцитопенією

Тромбоцити	Необхідні дії
$> 50 \cdot 10^9/\text{л}$	Проведення підтримки тромбоконцентратом для досягнення рівня тромбоцитів $> 50 \cdot 10^9/\text{л}$ для введення повної дози антикоагулянта, особливо в гострий період після тромбозу
$25\text{--}50 \cdot 10^9/\text{л}$	Ретельне спостереження з метою прийняття рішення щодо продовження прийому НМГ
$< 25 \cdot 10^9/\text{л}$	Відміна АКТ

ють у дозі 10 мг двічі на добу протягом 7 діб, а потім 5 мг двічі на добу.

Тривалість лікування

У пацієнтів з ВТЕ, що виникла на тлі активного ЗН, з огляду на оновлені дані, рекомендовано лікування НМГ або НОАК протягом принаймні 6 міс, за відсутності протипоказань.

Мінімальний термін призначення АКТ становить 3 міс, хоча в більшості випадків питання про припинення терапії вирішується індивідуально [14, 16, 32]. При активному ЗН АКТ може бути продовжена невизначено довго, або до вилікування від раку, але з урахуванням ризику кровотечі та стану пацієнта, оскільки ризик геморагічних ускладнень залишається завжди високим [9, 21].

Лікування венозної тромбоемболії в окремих груп хворих з онкопатологією**Пацієнти з нирковою недостатністю**

За наявності вираженої ниркової недостатності (КК < 30 мл/хв) рекомендується використовувати НФГ з подальшим раннім застосуванням АВК. Можливе використання НМГ зі співвідношенням дози до рівня анти-Ха для лікування встановленої ВТЕ (в кожному окремому випадку необхідно зважувати баланс користь/ризик).

У пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю (КК < 30 мл/хв) можливе застосування зовнішніх компресійних засобів, і фармакологічна профілактика може розглядатися в кожному конкретному випадку (з урахуванням користь/ризик).

Пацієнти з тромбоцитопенією

У пацієнтів із тромбоцитопенією необхідно дуже зважено розглядати питання призначення тромбопрофілактики. Якщо кількість тромбоцитів становить $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$, то це є прямим протипоказанням для призначення такої профілактики.

На тлі гепаринотерапії можливий розвиток гепариніндукованої тромбоцитопенії – ускладнення, яке характеризується частотою розвитку ВТЕ до 50 % зі смертністю до 30 %. Частота гепариніндукованої тромбоцитопенії становить близько 3 % на тлі терапії НФГ, 1 % – на тлі терапії НМГ [5].

У пацієнтів, які отримують АКТ, пов'язану з ОАТ, наявність тромбоцитопенії вимагає переоцінки ризику та доцільності призначення антикоагулянтів. Разом з тим, необхідно враховувати те, що в перші 3 міс ризик рецидиву ВТЕ є достатньо високим. Прийом антикоагулянтів є безпечним, поки рівень тромбоцитів залишається понад $50 \cdot 10^9/\text{л}$ (табл. 8) [18, 20].

Антикоагулянтна терапія у хворих із рецидивом венозної тромбоемболії

Рецидиви ВТЕ спостерігаються у 6–9 % пацієнтів із ЗН, які отримують НМГ, та у 10–17 % – які приймають АВК. Існує дуже обмежена кількість даних з приводу тактики ведення таких пацієнтів [18].

При виникненні рецидиву ВТЕ у пацієнтів, які приймають АВК, необхідно замінити його на НМГ. У хворих, в яких розвинувся рецидив ВТЕ під час перебування на довготривалій АКТ з АВК, коли показник МНВ перебував у субтерапевтичному діапазоні, можливе повторне лікування з НФГ або НМГ, поки антикоагуляція АВК не досягне стабільного рівня МНВ від 2,0 до 3,0. Якщо рецидив ВТЕ виник на тлі терапевтичного діапазону МНВ, то доцільно перейти на підшкірне введення НФГ, підтримуючи терапевтичний рівень АЧТЧ вищим у 1,5–2,5 разу порівняно з базовим рівнем, або НМГ у лікувальній дозі.

Пацієнти, які отримують НМГ у кількості 75 % від звичайної терапевтичної дози, можуть збільшити дозу НМГ до 100 %. У пацієнтів, які вже отримують 100 % терапевтичної дози НМГ, можливе збільшення її ще на 20–25 % [16].

Варто пам'ятати, що пацієнти, які отримують адекватну АКТ, та в яких розвинувся рецидив

ВТЕ, повинні бути обстежені на предмет прогресування у них злоякісного захворювання.

Взаємодія лікарських засобів

У хворих на рак часто використовують у складі ХТ кілька препаратів, тому необхідно проводити оцінку потенційної взаємодії лікарських засобів, і це важливо при виборі відповідної АКТ ОАТ. Від цього може залежати ефективність терапії та ризик кровотеч. Врахування потенційної взаємодії лікарських засобів («ліки – ліки») у хворих зі ЗН є важливим, оскільки використання НОАК та окремих протипухлинних препаратів можуть змінювати фармакодинаміку та ефективність дії препаратів [23].

Ризик кровотеч у хворих з онкопатологією

Особливої уваги потребують пацієнти з підвищеним ризиком кровотеч: пацієнти які перебувають у критичному стані та/або які зазнали хірургічних втручань з ризиком кровотеч, або в разі інших станів, пов'язаних із високим ризиком кровотеч.

Для пацієнтів з підвищеним ризиком кровотеч стандартна профілактична доза НФГ може розглядатися як варіант замість НМГ, у зв'язку з кращою керованістю. ФР кровотеч у пацієнтів з онкопатологією є наявність масивного пухлинного процесу з розпадом тканин, пухлини, локалізовані в ділян-

ці шиї, голови, а також високоваскуляризовані пухлини.

На теперішній час немає загальноприйнятої шкали для визначення ризику кровотеч у пацієнтів з ВТЕ. Однак є дві альтернативні шкали, які дозволяють виокремити пацієнтів з високим геморагічним ризиком на тлі тривалої АКТ. Шкала RIETE визначає ризик виникнення фатальних кровотеч [19], шкала VTEBLEED – великих кровотеч [14]. Такі ФР, як активне ЗН, анемія, кровотеча в анамнезі, вік і ниркова дисфункція, є загальними в обох клінічних шкалах [24].

До незалежних ФР кровотеч на тлі АКТ віднесені вік пацієнта > 65 років, перенесені кровотечі, неконтрольована АГ (рівень систолічного АТ > 160 мм рт. ст.), ішемічний або геморагічний інсульт в анамнезі, супутні хронічні захворювання, зокрема печінки або нирок, недостатній контроль АКТ (лабільне МНВ) і супутній прийом антитромбоцитарних препаратів, алкогольний анамнез [16].

Висновки

Виникнення венозної тромбоемболії на тлі онкозахворювання має важливі клінічні наслідки для пацієнтів, а саме переривання терапії основного захворювання, погіршення якості життя і виживання, додаткові госпіталізації та витрати на лікування. Тому мультидисциплінарний підхід, коли до ведення пацієнта залучаються різні спеціалісти, зокрема онколог, кардіолог, онкохірург і гематолог, є обґрунтованим та доцільним.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт статті – С.К.; збір матеріалу, написання статті – Н.Д.; редагування тексту – С.К., І.С., І.К., О.Л.

Література

1. Практичні рекомендації. Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії // Укр. кардіол. журн.– 2016.– Додаток 2.– С. 4.
2. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al., on behalf of the Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated With Cancer // *New Engl. J. Med.*– 2020.– Vol. 382.– P. 1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
3. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R. et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer // *New Engl. J. Med.*– 2019.– Vol. 380.– P. 711–719. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60139-0.
4. Connolly G., Khorana A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // *Thromb. Res.*– 2010.– Vol. 125.– P. 1–7. doi: 10.1016/s0049-3848(10)00227-6.
5. Cuker A., Arepally G., Chong B. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia // *Blood. Adv.*– 2018.– Vol. 27.– P. 3360–3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
6. Dabbouseh N., Patel J., Bergl P. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism // *BMJ.*– Vol. 105.– P. 23. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314776.
7. Farge D., Bounameaux H., Brenner B. et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer // *Lancet Oncol.*– 2016.– Vol. 17.– P. e452–e466. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30369-2.
8. Kamphuisen P., Lee A. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? // *Am. S. Hematology Education Program.*– 2012.– P. 638–644. doi: 10.1182/asheducation.v2012.1.638.3798656.
9. Kearon C. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guidelines and Expert Panel Report // *Chest.*– 2016.– Vol. 149 (2).– P. 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
10. Key N., Khorana A., Kuderer N. et al. Venous thromboembo-

- lism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update // *J. Clin. Oncol.*– 2019. JCO1901461. doi: 10.1200/jop.19.00368.
11. Khorana A. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients // *Natl. Compr. Canc. Netw.*– 2011.– Vol. 9.– P. 789–797. doi: 10.6004/jnccn.2011.0064.
 12. Khorana A., Kuderer N., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // *Blood.*– 2008.– Vol. 111 (10).– P. 4902–4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
 13. Khorana A., Soff G., Kakkar A. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer // *New Engl. J. Med.*– 2019.– Vol. 380.– P. 720–728. doi: 10.1056/nejmoa1814630.
 14. Khorana A.A., Carrier M. et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism // *J. Thromb. Thrombolysis.*– 2016.– Vol. 41.– P. 81–91. doi: 10.1007/s11239-015-1313-4.
 15. Klok F.A., Barco S., Konstantinides S.V. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.*– 2017.– Vol. 117 (6).– P. 1164–1670. doi: 10.1160/th16-10-0810.
 16. Konstantinides S., 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) // *Eur. Heart J.*– 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
 17. Kozhukhov S., Dovganych N., Smolanka I., Lyhyrda O. Cardio-oncology in Ukraine: experience at Strazhesko Institute of Cardiology // *OncoReview.*– 2018.– Vol. 8, N 3.– P. A65–A69. doi: 10.24292/01.or.120918.
 18. Kraaijpoel N., Bleker S., Meyer G. et al. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: an International Prospective Cohort Study and on behalf of the UPE investigators // *J. Clin. Oncol.*– 2019.– Vol. 37.– P. 1713–1720. doi: 10.1200/jco.18.01977.
 19. Laporte S., Mismetti P., Décousus H. et al., RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry // *Circul.*– 2008.– Vol. 117.– P. 1711–1716. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
 20. Lyman G., Khorana A., Kuderer N. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer; American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.*– 2013.– Vol. 31 (17).– P. 2189–2204. doi: 10.1200/jco.2013.49.1118.
 21. Mandal M., Falanga A., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.*– 2011.– Vol. 22.– P. vi85–vi92. doi: 10.1093/annonc/mdr392.
 22. McBane R., Wysokinski W., Le-Rademacher J. et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial // *Blood.*– 2018.– Vol. 132.– P. 421. doi: 10.1182/blood-2018-99-118808.
 23. Mosarla R., Vaduganathan M., Qamar A. et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC Review Topic of the Week // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2019.– Vol. 73.– P. 1336–1349. doi: 10.3410/f.735393006.793561684.
 24. Nieto J., Solano R., Trapero I. et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism // *Thromb. Res.*– 2013.– Vol. 132.– P. 175–179. doi: 10.1016/j.thromres.2013.06.019.
 25. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood.*– 2002.– Vol. 100.– P. 3484–3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
 26. Qdaisat A., Aiham et al. Evaluation of cancer patients with suspected pulmonary embolism: Performance of the American College of Physicians Guideline // *J. Am. Coll. Radiology.*– 2020.– Vol. 17 (1).– P. 22–30. doi: 10.1016/j.jacr.2019.07.006.
 27. Qdaisat A., Wu C., Yeung S.C. Normal D-dimer levels in cancer patients with radiologic evidence of pulmonary embolism // *J. Thromb. Thrombolysis.*– 2019.– Vol. 48 (1).– P. 174–179. doi: 10.1007/s11239-019-01863-4.
 28. Raskob G., van Es N., Verhamme P. et al. on behalf of the Hokusai vte Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism // *New Engl. J. Med.*– 2018.– Vol. 378.– P. 615–624. doi: 10.1016/j.jvs.2019.04.004.
 29. Siegel R., Miller K., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // *CA Cancer. J. Clin.*– 2018.– Vol. 68 (1).– P. 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
 30. Sousa B., Furlanetto J., Hutka M. et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncology.*– 2015.– Vol. 26 (5).– P. v152–v168. doi: 10.1093/annonc/mdv296.
 31. Vedovati M., Germini F., Agnelli G., Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with vte and cancer: a systematic review and meta-analysis // *Chest.*– 2015.– Vol. 147.– P. 475–483. doi: 10.1378/chest.14-0402.
 32. Watson H., Keeling D. et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // *British J. Haematol.*– 2015.– Vol. 170.– P. 640–648. doi: 10.1111/bjh.13556.
 33. Young A., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (Select-D) // *J. Clin. Oncol.*– 2018.– Vol. 36.– P. 2017–2023. doi: 10.1200/jco.2018.78.8034.
 34. Zamorano J.L., Lancellotti P. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines // *Eur. Heart J.*– doi:10.1093/eurheart/ehw 211.

Профилактика и лечение венозных тромбозов у больных с онкопатологией: проект клинических рекомендаций**С.Н. Кожухов¹, Н.В. Довганич¹, И.И. Смоланка², И.А. Крячок², О.Ф. Лигирда²,
от имени рабочей группы по кардиоонкологии Всеукраинской ассоциации кардиологов Украины**¹ ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев² Национальный институт рака МЗ Украины, Киев

Онкоассоциированные тромбозы (ОАТ) – актуальная междисциплинарная проблема в кардиологии и онкологии. Активный рак является одним из наиболее значимых факторов риска венозных тромбозов (ВТЭ). Из общего числа случаев ВТЭ 20 % – это ОАТ. ВТЭ является второй причиной смерти при раке, уступая только прогрессированию онкозаболевания. ВТЭ при раке имеют некоторые особенности, которые отличают их от других ВТЭ, как с патофизиологической точки зрения, так и с учетом факторов риска и особенно противоопухолевого лечения. Экспертами рабочей группы по кардиоонкологии был разработан проект клинических рекомендаций по ведению пациентов с онкопатологией с целью профилактики ВТЭ, по индивидуализированному выбору антикоагулянтной терапии для лечения ВТЭ. В основу документа заложен мультидисциплинарный принцип взаимодействия кардиологов и онкологов, с учетом научных данных и практических рекомендаций. Клиницисты разных специальностей, использующие это руководство, смогут определять наиболее подходящий алгоритм ведения пациентов с ОАТ, с учетом риска кровотечения, в зависимости от типа рака, характера противоопухолевого лечения и потенциала лекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: венозные тромбозы, тромбоз, онкологические заболевания, антикоагулянтная терапия.

Prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients: project of clinical guidelines**S.M. Kozhukhov¹, N.V. Dovganych¹, I.I. Smolanka², I.A. Kryachok², O.F. Lygyrda²,
on behalf of the Cardio-Oncology Working Group of the All-Ukrainian Association of Cardiology**¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine² National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Cancer-associated thrombosis is an actual issue in the intersection of cardiology and oncology. Active cancer accounts for approximately 20 % of the total number of cases of venous thromboembolism (VTE), and VTE is one of the leading cause of death in cancer patients, second only to cancer progression. VTE in cancer has some features that distinguish it from other VTE cases. The combination of cancer-related, treatment-related and patient-related factors increases their overall risk of VTE. The experts of the Cardio-Oncology working group have created a practical approach guideline for the management of VTE in cancer patients based on a multi-disciplinary strategy, ESMO, ASCO recommendations. This document has collected information on VTE, bleeding events and treatment modalities in cancer patients that may be beneficial for clinicians in determining strategies of anticoagulant therapies in these patients. Clinicians of various specialties using these recommendations will be able to determine the most appropriate VTE management algorithm, taking into account the bleeding risk, the type of cancer with its treatment, and drug interactions.

Key words: venous thromboembolism, thrombosis, oncological diseases, anticoagulant therapy.

Легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця (клінічний випадок)

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 описується клінічний випадок легеневої гіпертензії, асоційованої із захворюванням лівих відділів серця (ЛГ-ЛВС) на тлі серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) у жінки віком 63 роки. Історія хвороби (артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, цукровий діабет, тромбоемболія легеневої артерії, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень) та дані звичайних інструментальних (відсутність тромбів в легеневої артерії (ЛА), збільшені розміри правих відділів серця, які значно переважали над лівими, високий рівень розрахованого систолічного тиску в ЛА) і лабораторних (високий рівень мозкового натрійуретичного пептиду) методів дослідження не дозволили класифікувати групу легеневої гіпертензії (ЛГ). Лише застосування катетеризації правих відділів серця допомогло правильно визначитися з типом ЛГ – посткапілярна комбінована ЛГ-ЛВС. У статті також обговорюються останні рекомендації з діагностики та лікування СН зі збереженою ФВ і ЛГ-ЛВС. Розглядається запропонований на Європейському конгресі кардіологів у Парижі (2019) алгоритм визначення СН зі збереженою ФВ і можливість його використання в Україні. Окрім того, розбираються питання щодо морфологічних та патогенетичних відмінностей між прекапілярною легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) та посткапілярною ЛГ-ЛВС. Наводяться аргументи щодо неможливості застосування специфічної терапії ЛАГ у пацієнтів із посткапілярною ЛГ. Обговорюються дані щодо можливостей терапевтичних утручань у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Окремий наголос зроблено на корекції факторів ризику та супутніх станів, зокрема за рахунок модифікації способу життя і немедикаментозного лікування.

Ключові слова: легенева гіпертензія, діагностика, лікування, захворювання лівих відділів серця, клінічний випадок, рекомендації.

Легенева гіпертензія (ЛГ) дуже часто є ускладненням захворювань лівих відділів серця. За даними епідеміологічного дослідження, в якому ЛГ визначалася при ехокардіографічному обстеженні, із 936 осіб із підвищеним рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) у ЛА 68 % мали захворювання лівих відділів серця, 9 % – ЛГ, асоційовану із захворюванням легень або порушенням дихання під час сну, 2 % – хронічну тромбоемболічну ЛГ, 2,7 % – інші захворювання [45]. Поширеність ЛГ (усі групи) становила 326 випадків на 100 000 населення, а саме ЛГ, асоційованої із захворюванням лівих відділів серця (ЛГ-ЛВС), –

250 осіб на 100 000 населення або 1 випадок на 400 осіб.

Згідно з останніми рекомендаціями ЛГ-ЛВС визначається як посткапілярна ЛГ, при якій середній тиск у легеневій артерії (СрТЛА) > 20 мм рт. ст. і тиск заклинювання ЛА (або тиск у лівому передсерді) > 15 мм рт. ст. [18, 47]. Як правило, ЛГ-ЛВС є наслідком або маркером патологічних процесів, які відбуваються в серці і призводять до пасивного збільшення тиску в лівому передсерді, легеневої венах, потім в артеріях. Також, через різні механізми, розвиваються структурні й функціональні зміни в малому колі кровообігу, які

завершуються ремоделюванням ЛА (артеріол) та венул [14, 18, 48]. При цьому функція правого шлуночка може порушуватися як через збільшення постнавантаження, так і через саме захворювання серця (наприклад, ішемічна хвороба серця).

Усі хвороби, які призводять до виникнення ЛГ-ЛВС, розподіляються на групи: 1) ті, при яких розвивається переважно систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ); 2) ті, при яких формується переважно діастолічна дисфункція ЛШ; 3) ті, що характеризуються ураженням клапанів серця (аортального або мітрального) [4]; 4) природжені/набуті обструкції притоку/відтоку та вроджені кардіоміопатії. В усіх випадках відбувається підвищення тиску в лівому передсерді, що веде до підвищення тиску в легеневих венах та капілярах. У відповідь запускається рефлекс Китаєва і спазмуються легеневі артеріоли. З цього починається ЛГ, а далі приєднується ремоделювання артеріол. Фактично ЛГ є виявом серцевої недостатності зі збереженою (СНЗбФВ) або зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ. Як правило, за наявності зниженої ФВ визначення причини ЛГ не становить труднощів, але збережена ФВ часто викликає сумніви, особливо – коли ліве передсердя мало страждає на ранніх етапах захворювання. Тоді єдиною можливістю встановити причину ЛГ є вимірювання тиску в лівому передсерді. Для цього пацієнт має бути скерований у спеціалізований центр ЛГ. Визначення гемодинамічної групи ЛГ (пре- або посткапілярна) є дуже важливим, адже від цього залежить призначення специфічної терапії, що чинить позитивну або негативну дію залежно від причини ЛГ.

Наводимо клінічний випадок ЛГ-ЛВС на тлі СНЗбФВ. Історія хвороби та дані звичайних інструментальних і лабораторних методів дослідження не дозволили встановити причину ЛГ. Лише застосування катетеризації правих відділів серця допомогло правильно визначитися із діагнозом.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка М., 63 роки, звернулася в центр легеневих гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в грудні 2019 р. зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні, перебої в роботі серця, періодичний сухий кашель, набряки гомілок, підвищення систолічного (САТ)/діастолічного (ДАТ) артеріального тиску (АТ) до 180/100 мм рт. ст. (нормальним для себе вважає АТ 120–130/80 мм рт. ст.). Постійно приймала: валсартан 80 мг/добу, ривароксабан 20 мг/добу, торасемід

10 мг/добу, небіволол 5 мг/добу, хлорид калію 600 мг тричі на добу.

Погіршення стану відзначає з лютого 2019 року, коли поступово з'явилися задишка та набряки гомілок. Лікувалася за місцем проживання без поліпшення стану. Потім перебувала на стаціонарному лікуванні в приватній клініці з вираженими набряками нижніх кінцівок, асцитом та задишкою в спокої. На тлі інтенсивної діуретичної терапії стан значно поліпшився. Після лікування була скерована на консультацію в центр легеневої гіпертензії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України у зв'язку з тим, що при ехокардіографічному дослідженні було виявлено значне підвищення САТ у ЛА (> 70 мм рт. ст.).

В анамнезі в пацієнтки була артеріальна гіпертензія протягом 30 років, для контролю якої вона постійно приймала антигіпертензивну терапію. При прийманні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту виникав виражений кашель. У 2007 р. діагностовано тромбоемболію ЛА дрібних гілок, тривалий час приймала варфарин, далі перейшла на ривароксабан. У 2008 р. проведено екстирпацію матки та яєчників з приводу фіброміоми. У 2009 р. перенесла холецистектомію. У 2007 р. діагностовано цукровий діабет 2-го типу, для контролю якого приймала гліметірид у дозі 2 мг/добу, емпагліфлозин у дозі 10 мг/добу. Із січня 2019 р. реєструється постійна форма фібриляції передсердь.

При госпіталізації в центр легеневої гіпертензії відзначалися незначні набряки нижніх кінцівок, АТ 138/80 мм рт. ст., частота скорочень серця (ЧСС) 94 за 1 хв, пульс аритмічний, частота дихальних рухів у спокої 18 за 1 хв, сатурація крові киснем 87 %, дихання везикулярне, хрипи сухі та вологі з обох боків, тони серця глухі, м'який систолічний шум на верхівці, акценту 2-го тону на ЛА немає, печінка +6 см виступає з-під реберної дуги. Індекс маси тіла 34,9 кг/м². На ЕКГ фібриляція передсердь з ЧСС 90–110 за 1 хв, ознаки гіпертрофії ЛШ.

Результати основних та додаткових лабораторних досліджень представлено в *табл. 1*. Пацієнтка мала підвищений рівень глюкози та глікованого гемоглобіну, зниження швидкості клубочкової фільтрації, що відповідало IIIA стадії хронічної хвороби нирок, високий рівень сечової кислоти, значне підвищення рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), що свідчило про перевантаження передсердь, зниження рівня феритину (залізодефіцитний стан). Загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком та добової сечі були без значущих відхилень. Не виявлено змін у ревмопробах, скринінгових аналізах на вірусний гепатит В та С, ВІЛ-інфекцію.

Таблиця 1

Показники лабораторних досліджень

Показник	Величина показника
Загальний аналіз крові	
Гемоглобін, г/л	140
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	4,4
Еритроцити, $\cdot 10^{12}$ /л	4,8
Тромбоцити, $\cdot 10^9$ /л	225
ШОЕ, мм/год	5
Біохімічний аналіз крові	
Калій, ммоль/л	5,3
Натрій, ммоль/л	139
Білірубін, мкмоль/л	13
Креатинін, мкмоль/л	90
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	59
Сечова кислота, мкмоль/л	509
Аланінамінотрансфераза, Од/л	30
Аспаратамінотрансфераза, Од/л	35
Глюкоза, ммоль/л	10,2
Загальний холестерин, ммоль/л	4,4
Тригліцериди, ммоль/л	1,27
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	1,4
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	2,42
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л	0,58
Індекс атерогенності	2,1
Додаткові обстеження	
Тиреотропний гормон, мкОд/мл	1,78
NT-proBNP, пг/мл	2025
Феритин, нг/мл	28,60
Трийодтиронін (Т ₃), пг/мл	3,20
Тироксин (Т ₄), нг/дл	1,85
Глікований гемоглобін, %	6,6

Тест із шестихвилинною ходьбою продемонстрував помірне зниження толерантності до фізичного навантаження: 360 м, задишка за Borg – 5 балів. Дані ехокардіографії (розмір, об'єм та площа правого передсердя, індекси ексцентричності в систолу та діастолу) свідчили про переважання правих відділів серця над лівими (*табл. 2*). Систолічна функція правого та лівого шлуночків були збережені. Розрахований систолічний тиск у ЛА був надто високий для ЛГ-ЛВС – 120 мм рт. ст. При дуплексному скануванні артерій та вен нижніх кінцівок виявлено лише варикозну хворобу вен нижніх кінцівок. Враховуючи наявність ожиріння, зниження сатурації крові киснем, порушення сну, пацієнтка була обстежена на наявність синдрому обструктивного апное сну за допомогою скринінгового приладу Somnocheck micro. Індекс апное-гіпноное становив 6,5 за 1 год (м'який ступінь), але при цьому мінімальна сатурація крові киснем у нічний час дорівнювала 74 %.

За даними комп'ютерної томографії органів грудної клітки з контрастуванням ЛА, яка була зроблена ще під час лікування пацієнтки в приватній клініці, ознак тромбоемболії легеневої артерії не виявлено, праві відділи значно збільшені порівняно з лівими (*рис. 1*). Легені без інфільтративно-вогнищевих змін, справа в S3, зліва в S5 ділянки лінійного пневмофіброзу. Справа в плевральній порожнині виявлялася невелика кількість вільної рідини товщиною шару до 13,4 мм. Потовщення плеври не виявлено. Корені легень розширені, за рахунок судинного компоненту, головні бронхи без особливостей. Права ЛА діаметром 35,3 мм, ліва 35 мм, легеневий стовбур 46 мм (дуже дилатований). Дуга і грудний відділ аорти, основні артеріальні стовпи, з поодинокими кальцинатами в стінках.

Додатково було визначено функцію зовнішнього дихання за допомогою бодиплетизмографії: TLC – 91,8 %; FVC – 64,5 %; FEV1 – 62,5 %. Пацієнтка консультована пульмонологом: хронічне обструктивне захворювання легень II стадії, група А. Легенева недостатність II стадії. Застійна пневмопатія. Для лікування рекомендовано призначити комбінований інгаляційний препарат «Спіолта-Респімат» (олодаторол/тіотропій – 2,5/2,5 мкг на інгаляцію) по 2 вдихи вранці постійно.

Враховуючи дані (явні ознаки збільшення та переважання правих відділів серця, які превалювали над лівими відділами; відсутність виражених змін лівих відділів серця; наявність захворювання легень та значний розрахований САТ у ЛА за даними ехокардіографії, який не відповідав тяжкості ураження легень), було вирішено провести катетеризацію правих відділів серця. Результати представлено в *табл. 3*. При прямому вимірю-

Таблиця 2
Показники ехокардіографії

Показник	Величина показника
Розмір кореня аорти, см	3,1
Розмір висхідної аорти, см	3,3
Розмір дуги аорти, см	2,7
Розмір лівого передсердя, см	3,8
Площа лівого передсердя, см ²	21,2
Індекс об'єму лівого передсердя, мл/м ²	32
Площа правого передсердя, см ²	26
Індекс об'єму правого передсердя, мл/м ²	44
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	0,9
Товщина задньої стінки, см	0,8
Кінцеводіастолічний об'єм, мл	104
ФВ ЛШ, %	60
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ^{2,7}	34,2
Поздовжній розмір ПШ, см	7,9
Поперечний розмір ПШ, см	4,9
Товщина стінки ПШ, см	0,74
TAPSE, мм	18,4
Розмір ЛА, см	4,4
Розрахований систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	120
Швидкість регургітації на тристулковому клапані, м/с	5,8
Гradient регургітації на клапані ЛА ΔP max, мм рт. ст.	2,0
Час прискорення потоку в ЛА до пікової швидкості, мс	70
Розмір нижньої порожнистої вени, см	2,4
Колабування нижньої порожнистої вени, %	< 25
Індекс ексцентричності (ПШ/ЛШ) у діастолу	1,4
Індекс ексцентричності (ПШ/ЛШ) у систолу	1,37

ПШ – правий шлуночок; TAPSE – систолічна екскурсія кільця тристулкового клапана.

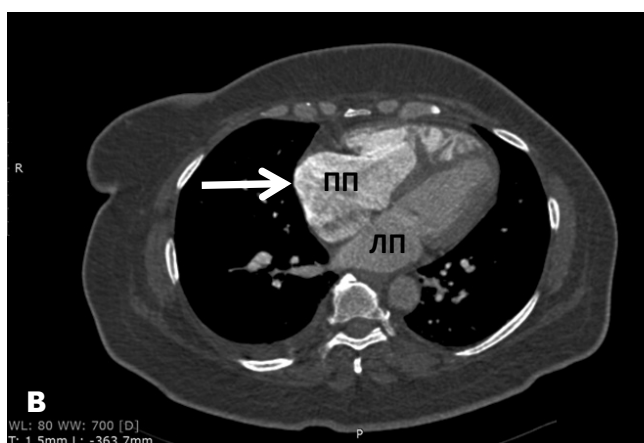
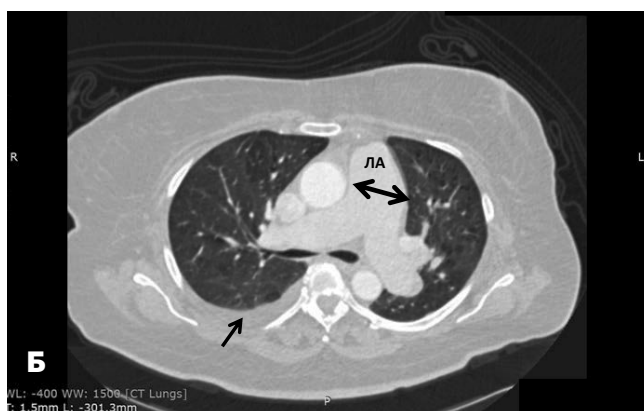
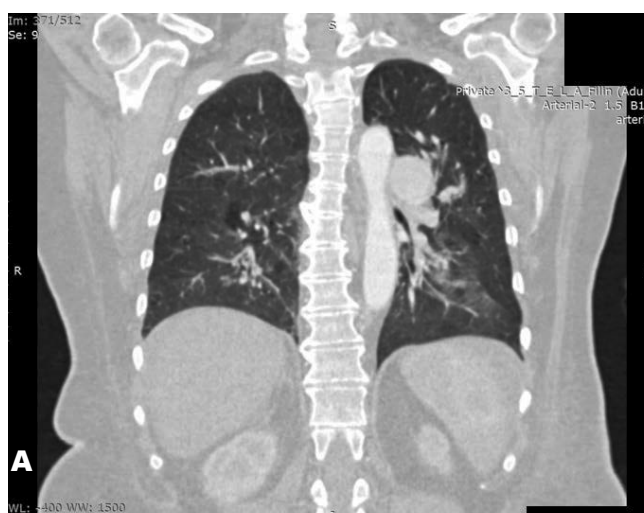


Рис. 1. Дані комп'ютерної томографії з контрастуванням легеневої артерії: А – застійні явища в обох легенях, пневмофіброз, рідина в черевній порожнині, кальциноз аорти; Б – значне розширення легеневої артерії, рідина в плевральній порожнині справа; В – значне збільшення правого передсердя та шлуночка, які переважають над лівими відділами.

ванні рівень САТ у ЛА був значно меншим, ніж визначено при ехокардіографії (різниця – майже 40 мм рт. ст.), і становив 52 мм рт. ст. (див. табл. 3). Хвилиний об'єм крові та серцевий індекс відповідали нормальним значенням – 5 л/хв та $2,32 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. Тиск у правому передсерді був значно підвищеним, що є показником високого ризику несприятливих подій. Тиск заклинювання ЛА (17 мм рт. ст.), який відображає тиск у лівому передсерді, вказував на те, що ЛГ пов'язана із захворюванням лівих відділів серця, тобто є посткапілярною. При цьому підвищений рівень опору легневих судин ($560 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} = 7 \text{ од. Вуда}$) свідчив про наявність прекапілярного компоненту, що відповідає визначенню комбінованої посткапілярної ЛГ.

Після встановлення характеру ЛГ потрібно було визначитися з причиною, а для цього нам обов'язково необхідно виключити ішемічну хворобу серця. У зв'язку з наявністю симптомів серцевої недостатності (СН) єдиним методом діагностики було проведення коронарорентрикулографії, результати якої представлено на рис. 2. У пацієнтки спостерігався критичний стеноз (~ 90 %) у дистальній частині правої коронарної артерії та в гирлі передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (99 %, бляшка з ознаками руйнування). Проведено ангіопластику та встановлено відповідно два елютинг-стенти (DES) з відновленням кровоплину в обох судинах (див. рис. 2).

Діагноз був сформульований таким чином: Ішемічна хвороба серця: атеросклеротичний кардіосклероз. Коронарорентрикулографія: критичні стенози дистальної частини правої коронарної артерії (90 %): 1 DES та гирла передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (99 %): 1 DES. Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-го ступеня. Гіпертензивне серце. Постійна форма фібриляції передсердь. Кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc – 6. Легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця (група 2). Стан після тромбоемболії легневих артерій дрібних гілок (2007). Недостатність тристулкового клапана III стадії, СН ІІБ стадії зі збереженою ФВ ЛШ, III функціональний клас ВООЗ. Асцит, гідроторакс. Ризик 4. Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації. Ожиріння I стадії. Гіперурикемія. Хронічне обструктивне захворювання легень II стадії, група А. Легенева недостатність II стадії. Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок. Залізодефіцитний стан.

Призначено лікування: діуретики, клопидогрель, ацетилсаліцилова кислота, ривароксабан, валсартан 80 мг двічі на добу, спіронолактон, біспролол, препарат заліза. Окрім того, пацієнтка продовжила антидіабетичну терапію та терапію, призначену пульмонологом. Надано рекомендації

Таблиця 3

Результати катетеризації правих відділів серця

Показник	Величина показника
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	83
Діастолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	37
Середній тиск у ЛА, мм рт. ст.	52
Хвилиний об'єм крові, л/хв	5,0
SaO ₂ , %	90,5
Системний САТ, мм рт. ст.	139
Системний ДАТ, мм рт. ст.	105
Тиск у правому передсерді, мм рт. ст.	11
SvO ₂ , %	63,4
Тиск заклинювання в ЛА, мм рт. ст.	17
Систолічний тиск у правому шлуночку, мм рт. ст.	71
Діастолічний тиск у правому шлуночку, мм рт. ст.	10
Серцевий індекс, л · хв ⁻¹ · м ⁻²	2,32
Ударний викид, мл	70,4
Ударний індекс, мл/м ²	33,4
ЧСС за 1 хв	73
Опір ЛА (PVR), дин · с · см ⁻⁵	560
Системний артеріальний опір (SVR), дин · с · см ⁻⁵	1680
Градiєнт діастолічного тиску, мм рт. ст.	20

SaO₂ – сатурація крові киснем в стегновій артерії; SvO₂ – змішана венозна сатурація крові киснем.

щодо модифікації способу життя. В задовільному стані пацієнтка була виписана.

ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з останніми рекомендаціями з діагностики та лікування ЛГ, які базуються на матеріалах 6-го Всесвітнього конгресу з легеневої гіпертензії (NICE 2018), ЛГ-ЛВС визначається як гемодинамічний стан, при якому є підвищення СрТЛА > 20 мм рт. ст. та тиску заклинювання ЛА (тиск у лівому передсерді) > 15 мм рт. ст. [47]. Якщо при цьому опір легневих судин становить < 3 од. Вуда, то говорять про ізольовану посткапілярну ЛГ, якщо він ≥ 3 од. Вуда, то говорять про комбіновану

посткапілярну ЛГ. Інші маркери несприятливого прогнозу також можуть враховуватися, а саме діастолічний пульмональний градієнт, тиск у правому передсерді, результати кардіопульмонального тесту, дифузійна здатність легень, функція правого шлуночка та біомаркери, серед яких велику увагу приділяють новому – ST2 сімейству рецепторів інтерлейкіну-1 [41]. Наразі проходять дослідження, які мають за мету здійснити диференційну діагностику між ізольованою та комбінованою посткапілярною ЛГ за допомогою так званих «негемодинамічних» маркерів.

Патогенез виникнення ЛГ-ЛВС тісно пов'язаний із розвитком СН. При систолічній дисфункції ЛШ, коли не вся кров викидається, та при діастолічній дисфункції, коли недостатньо розслабляється ЛШ, спостерігається підвищення кінцеводіастолічного тиску ЛШ. Це спонукає ліве передсердя працювати з більшим навантаженням, адже в діастолу кров має рухатися із передсердя в ЛШ. У кінцевому результаті це закінчується ремоделюванням, систолічною та діастолічною дисфункцією лівого передсердя, підвищенням тиску в лівому передсерді (рис. 3). При ураженні мітраль-

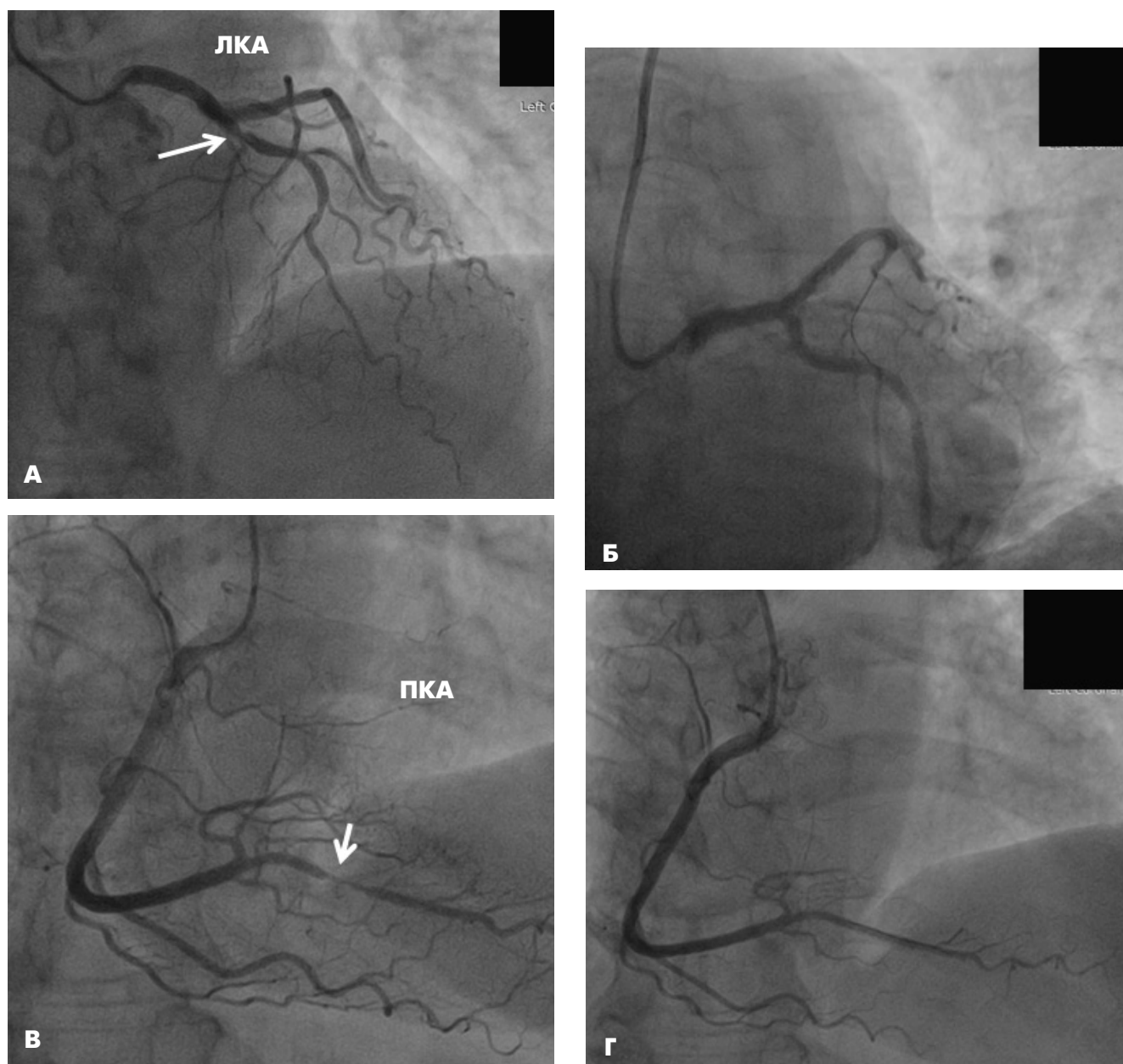


Рис. 2. Результати коронарографії: А – стеноз передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії; Б – відновлення кровоплину після стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії; В – стеноз правої коронарної артерії; Г – відновлення кровоплину після стентування правої коронарної артерії.

ного клапана, особливо стенозі, ці процеси в лівому передсерді відбуваються дуже рано.

Причиною діастолічної дисфункції ЛШ найчастіше є його гіпертрофія на тлі артеріальної гіпертензії. Але вона може розвиватися і за так званім «нетиповим» механізмом на тлі інших прозапальних захворювань (наприклад, ожиріння, хронічна хвороба нирок, анемія, цукровий діабет, хронічні обструктивні захворювання легень). Ця «нетипова» модель виникнення СНЗбФВ представлена на *рис. 4* [1, 33]. У цьому випадку ключовими моментами розвитку СНЗбФВ є такі:

1. Наявність кардіоваскулярного або некардіоваскулярного захворювання, яке індукує прозапальні процеси. Так, вісцеральне ожиріння є маркером несприятливого прогнозу в пацієнтів із СНЗбФВ [22], при якому відбувається інфільтрація макрофагів у жирову тканину та збільшення продукції ними прозапальних цитокінів [28]. При захворюваннях нирок, особливо на тлі артеріальної гіпертензії і збільшення вживання солі, порушується секреція прозапальних цитокінів, що збільшує оксидативний стрес [24]. При анемії та залізодефіцитному стані активуються імунна відповідь та знову ж таки оксидативний стрес [34, 46].

2. Прозапальні фактори порушують функцію ендотелію, що призводить до субендотеліальної міграції циркулюючих лейкоцитів та порушення біодоступності оксиду азоту.

3. Обмеження в біодоступності NO стають причиною зниження активності протеїнкінази G (PKG) у кардіоміоцитах.

4. Зниження активності протеїнкінази інгібує гіпертрофію кардіоміоцитів, індукуючи концентричне ремоделювання та підвищуючи їх жорсткість через порушення фосфорилування гігантського протеїну титин. Титин – це цитоскелетний білок, який обмежує розтягування (при розслабленні) та стискання (при скороченні) кардіоміоцита. При порушенні його фосфорилування збільшується жорсткість міокарда [9]. Окрім того, збільшенню жорсткості сприяє накопичення колагену через міграцію фібробластів.

5. Збільшена жорсткість стінок призводить до дисфункції ЛШ.

Якщо говорити про ожиріння, то в літературі можна знайти також термін «жирова кардіоміопатія», що представляє собою клінічний синдром, який характеризується розвитком ексцентричної гіпертрофії ЛШ (дилатація без потовщення стінок) та діастолічної дисфункції ЛШ [25, 27, 56]. Вважається, що велика кількість тригліцеридів відкладається в кардіоміоцитах (стеатоз кардіоміоцитів), з подальшою стимуляцією апоптозу та фіброзу [43, 54]. Міокардіальний стеатоз візуалізується при магнітно-резонансному дослідженні серця [43] і він є предиктором діастолічної дисфункції ЛШ. Фактично, стеатоз міокарда схожий на стеатоз печінкових клітин, про який існує вже

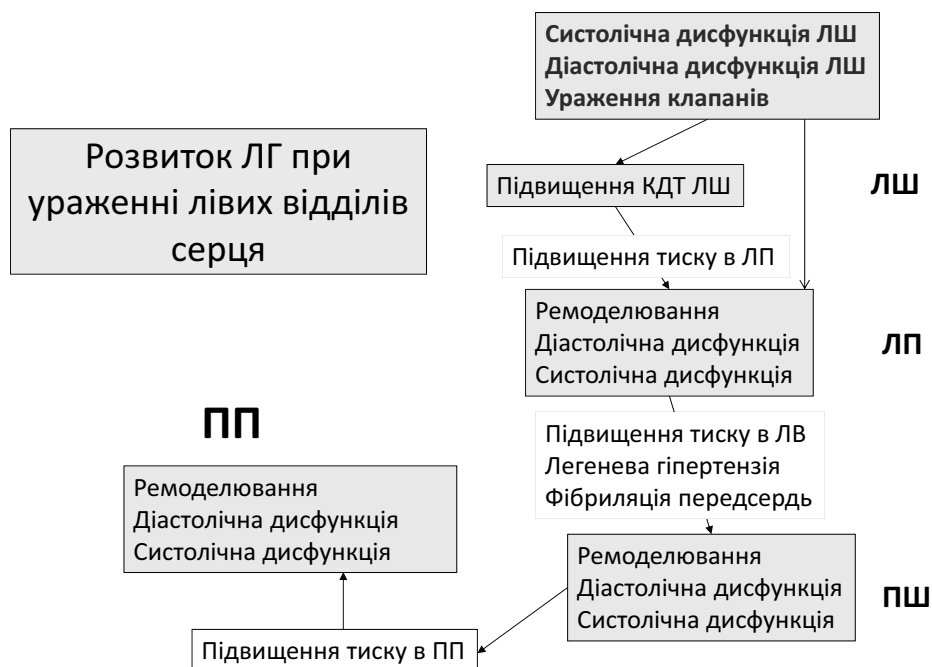


Рис. 3. Топова модель розвитку легеневої гіпертензії при ураженні лівих відділів серця: ЛГ – легенева гіпертензія, ЛП – ліве передсердя, ПШ – правий шлуночок, ЛШ – лівий шлуночок, ПП – праве передсердя, ЛВ – легеневі вени, КДТ – кінцеводіастолічний тиск [1].

достатньо інформації, і лікарі звикли до існування такого терміну. Окрім того, при ожирінні, як правило, відбувається перевантаження ЛШ об'ємом, адже для підтримання існування великої маси тіла необхідно мати високий хвилинний об'єм крові. Збільшення навантаження додатково сприяє розвитку ексцентричної гіпертрофії і дисфункції ЛШ з часом.

Враховуючи, що кров – це рідина, яка не стискається, підвищення тиску в лівому передсерді призводить до його підвищення в легеневих венах та капілярах (див. рис. 3). У відповідь запускається захисний рефлекс Китаєва, який обмежує притік крові в легеневі капіляри через спазм артеріол і таким чином зменшує тиск у капілярах, попереджуючи виникнення набряку легень. Спазм легневих артеріол призводить до підвищення тиску в ЛА. Згодом до функціональних змін приєднуються органічні – відбувається ремоделювання артерій (переважно дистальних діаметром < 500 мкм): потовщення інтими, гіпертрофія медії, розростання сполучної тканини [21, 48]. Ці зміни схожі на ті, що відбуваються в пацієнтів із ЛАГ.

Проте не можна говорити, що ЛАГ та ЛГ-ЛВС мають однакові патогенетичні механізми і повинні лікуватися однаково. Відмінності між цими формами ЛГ представлено на рис. 5. По-перше, при цих формах є різниця в морфологічних змінах: при ЛГ-ЛВС найбільшого ураження і ремоделювання зазнають саме венозні судини (розширення та потовщення), капіляри (дилатація, інтерстиціальний набряк, альвеолярна геморагія) та лімфатичні

судини і вузли, чого ніколи не відбувається в пацієнтів першої групи – ЛАГ (рис. 6) [13]. При ізольованій ЛГ-ЛВС зміни артерій зовсім мінімальні, при комбінованій – більш виражені (гемодинамічно легеневий опір ≥ 3 од. Вуда), але вони ніколи не досягають такого ступеня, як у пацієнтів із ЛАГ [10, 20]. Специфічні препарати, схвалені для лікування ЛАГ (група 1), діють саме на дистальні ЛА і ніяк не можуть вплинути на вени. Саме тому в пацієнтів з ЛГ-ЛВС, у яких ураження артерій є мінімальними, призначення специфічної терапії не є виправданим, адже в них немає мішені, на яку треба діяти. У пацієнтів з ЛГ-ЛВС усе починається з підвищення тиску в лівому передсерді на тлі систолічної та/або діастолічної його дисфункції. Ударний об'єм може бути знижений через систолічну (при зниженій ФВ ЛШ) або діастолічну (збережена ФВ ЛШ) дисфункцію ЛШ або через клапанні ураження. Призначення специфічної терапії не призводить до поліпшення функції лівих відділів серця. Навпаки, дилатація дистальних ЛА збільшуватиме притік крові в ліві відділи, які не спроможні «перегнати» цю збільшену кількість крові, і це може призводити до ще більшої дилатації лівих відділів та збільшення (а не зменшення !!!) тиску в ЛА.

По-друге, при ЛАГ тиск у лівому передсерді та ЛШ є нормальним (див. рис. 5). Найбільше страждає правий шлуночок через значне збільшення постнавантаження (опору ЛА). При цьому його дилатація – це компенсація, спрямована на збільшення скоротливості (за механізмом Франка

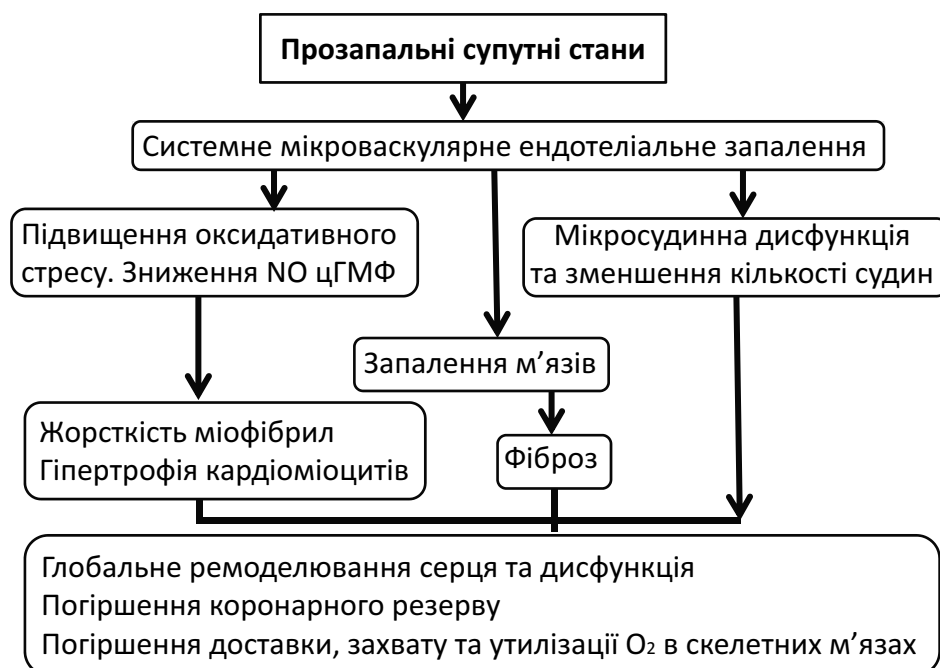


Рис. 4. Нетипова модель розвитку серцевої недостатності в пацієнтів зі збереженою фракцією викиду [1].

– Старлінга) для проштовхування крові в ЛА, а не результат зниження скоротливості міокарда, як це буває при захворюваннях лівих відділів серця. Затримка рідини при ЛАГ у венах великого кола кровообігу (підвищення центрального венозного тиску) відбувається не через ураження кардіоміоцитів правого шлуночка, а через значне збільшення саме опору ЛА, коли потужності пра-

вого шлуночка недостатньо. Доказами цього є швидке зменшення розмірів правого шлуночка після проведення трансплантації легень, яка зменшує опір ЛА. Якщо б скоротливість правого шлуночка страждала саме через ураження кардіоміоцита, то такого швидкого повернення (за 2 тижні) до нормальних розмірів ніколи б не відбулося. Тому препарати (інгібітори ангіотензин-

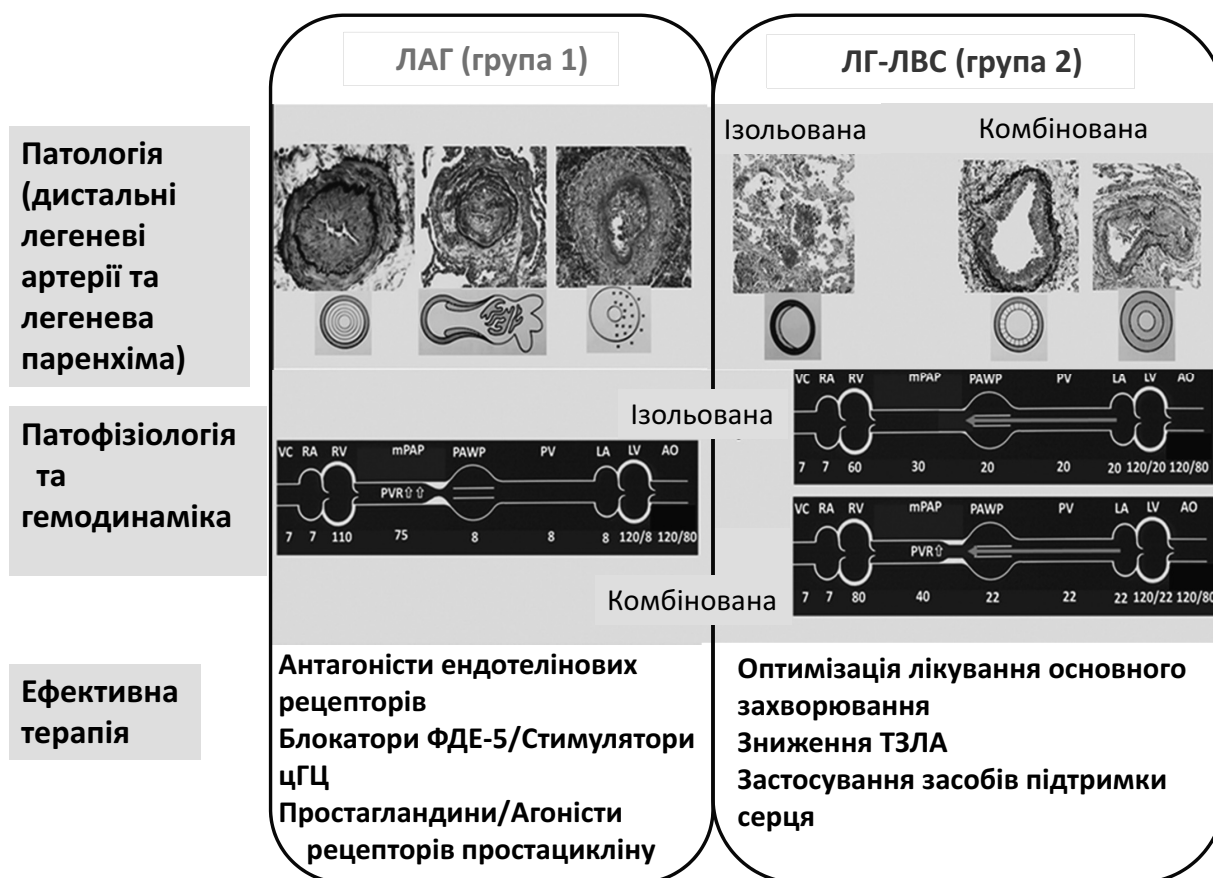


Рис. 5. Відмінності (морфологічні, гемодинамічні, терапевтичні) між легеневою артеріальною та легеневою гіпертензією, асоційованою із ураженням лівих відділів серця [адаптовано з 19].

Патологія: представлено мікроскопічні та схематичні зображення легневих артеріол. У верхньому прямокутнику, відповідному легеневій артеріальній гіпертензії: перша зліва ілюстрація демонструє обструктивні зміни (проліферація медії та інтими), друга – плексіформне ураження, третя – інфільтрацію запальними клітинами на додаток до проліферації інтими та медії. У прямокутнику, відповідному легеневій гіпертензії, асоційованій із захворюванням лівих відділів серця: перша картинка показує інтерстиціальний набряк легень та альвеолярну геморагію, а схема під нею відображає потовщення стінки малих вен та м'яку проліферацію інтими. Друга та третя картинки демонструють різний ступінь обструктивної проліферації медії та інтими.

Патофізіологія та гемодинаміка: легенева артеріальна гіпертензія характеризується значним збільшенням середнього тиску в легеневій артерії (mPAP), опору легневих артерій (PVR) та систолічного тиску в правому шлуночку (RV). При ізольованій легеневій гіпертензії, асоційованій із лівими відділами серця, відбувається збільшення тиску в лівому передсерді (LA), легневих венах (PV), тиску заклинювання легеневої артерії (PAWP), середнього тиску в легеневій артерії (mPAP) та систолічного тиску в правому шлуночку (RV). При комбінованій легеневій гіпертензії, асоційованій із лівими відділами серця, додатково ще відзначається помірне збільшення опору легневих артерій (PVR). LV – лівий шлуночок, VC – нижня порожниста вена, RA – легенева артерія, RA – праве передсердя. Цифри означають рівень артеріального тиску в мм рт. ст.

Ефективна терапія: для лікування рекомендоване для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією та легеневою гіпертензією, асоційованою з лівими відділами серця. ФДЕ-5 – фосфодіестераза-5, цГЦ – циклічна гуанілатциклаза.

перетворювального ферменту, β-адреноблокатори), які застосовують для лікування СН, спричиненої ураженням лівих відділів серця, не можуть застосовуватися для лікування ЛАГ, адже немає місця дії – уражених кардіоміоцитів. Ці препарати, як правило, приводять до зниження системного артеріального тиску, що негативно відображається на клінічному перебігу ЛАГ. І більше того, зменшення ЧСС при призначенні β-адреноблокаторів може зменшувати хвилинний об'єм крові (ХОК), який визначається за формулою: $ХОК = ударний\ об'єм \cdot ЧСС$. Ударний об'єм у пацієнтів з ЛАГ є часто зниженим, і ХОК підтримується лише за рахунок ЧСС. Зниження ЧСС призводить до зниження ХОК, і якщо до цього в пацієнта не було синкопальних станів, то вони можуть з'явитися на тлі β-адреноблокаторів.

Таким чином, збільшення опору ЛА – це єдина спільна риса ЛАГ та комбінованої ЛГ-ЛВС, але все інше є різним, а тому не можна говорити про спільні патогенетичні механізми виникнення і, відповідно, про однакове лікування. В іншому випадку всі інші форми ЛГ, які супроводжуються підвищенням опору легеневих судин (захворювання легень, хронічна тромбоемболічна ЛГ), слід було б

також об'єднати в одну групу (за спільним патогенезом).

Діагностика. Хоча катетеризація правих відділів серця є золотим стандартом діагностики ЛГ, її неможливо проводити всім підряд пацієнтам. Тому, за останніми рекомендаціями, запропоновано алгоритм діагностики (див. рис. 6), який передбачає три етапи: 1) визначення клінічного фенотипу пацієнта за показниками, які характерні для пацієнтів з ЛГ-ЛВС (група 2), та проведення інструментальних і лабораторних методів дослідження; 2) за результатами обстежень визначається вірогідність наявності ураження лівих відділів серця і необхідність проведення інвазивної діагностики; 3) проведення оцінки гемодинамічних показників, включаючи провокативні тести в певних випадках [47].

При визначенні фенотипу враховують наявність факторів ризику виникнення дисфункції ЛШ (вік, ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь). Важливо, що фібриляція передсердь діагностується лише в 10 % пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та у 42 і 54 % при так званій «атиповій» ЛАГ та ЛГ, асоційованій із СНЗБФВ. Окрім того, оцінюють показники ехо-

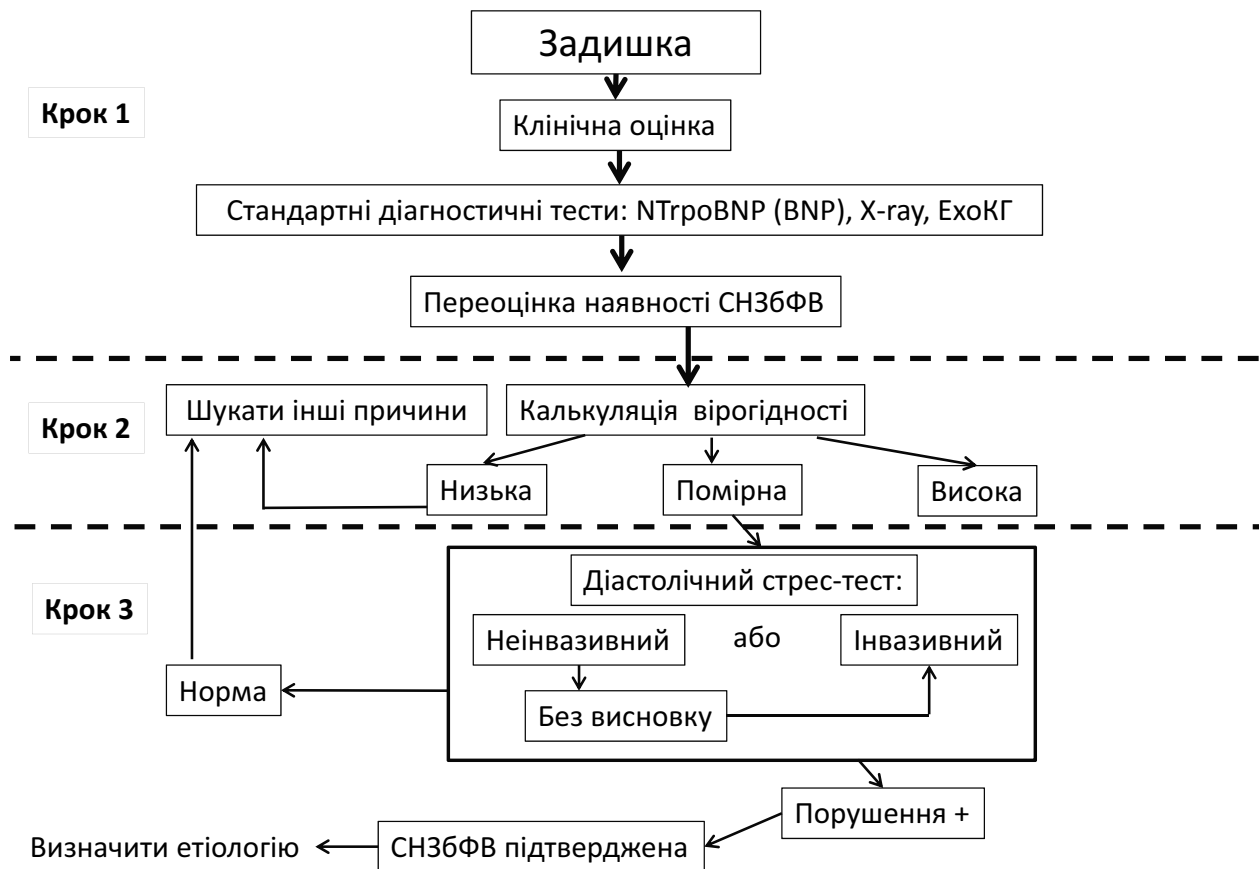


Рис. 6. Етапи діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Адаптовано з [39].

Таблиця 4

Система балів для визначення наявності серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду [39]

	Функціональні	Морфологічні	Біомаркери	Біомаркери (при фібриляції передсердь)
Великі критерії (2 бали)	Перегородка $e' < 7$ см/с Латеральна $e' < 10$ см/с або Середня $E/e' \geq 15$ або TR $> 2,8$ м/с (СТЛА > 35 мм рт. ст.)	Об'єм ЛП > 34 мл/м ² або ІММЛШ $> 149/122$ г/м ² (Ч/Ж) та ВТС $> 0,42$	NT-proBNP > 220 пг/мл або BNP > 80 пг/мл	NT-proBNP > 660 пг/мл або BNP > 240 пг/мл
Малі критерії (1 бал)	Середня $E/e' 9-14$ або GLS < 16 %	Об'єм ЛП 29–34 мл/м ² або ІММЛШ $> 115/95$ г/м ² (Ч/Ж) або ВТС $> 0,42$ ТСПШ > 12 мм	NT-proBNP 125–220 пг/мл або BNP 35–80 пг/мл	NT-proBNP $> 365-660$ пг/мл або BNP 105–240 пг/мл
> 5 балів – СНЗБФВ				

2–4 бали: необхідні додаткові обстеження – діастолічний стрес-тест або катетеризація

BNP – мозковий натрійуретичний пептид; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; Ч/Ж – чоловіки/жінки.

кардіографії (ФВ ЛШ, діастолічна дисфункція, збільшення лівого передсердя, ознаки наявності ЛГ та вад серця), методів візуалізації (комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії) та рівень біомаркерів. Виключаються інші причини ЛГ, а саме системні захворювання сполучної тканини та тромбоемболія ЛА. При цьому інколи важко без катетеризації визначитися із причиною ЛГ. Так, при системній склеродермії може спостерігатися ураження лівих відділів серця. Хронічна тромбоемболічна ЛГ часто виникає в пацієнтів похилого віку із супутніми серцевими проблемами, зокрема із фібриляцією передсердь та ішемічною хворобою серця [42].

Різні системи оцінки вірогідності наявності ураження лівих відділів серця при збереженій ФВ ЛШ були запропоновані в кількох роботах [7, 8, 12, 26, 37], але останніми у 2019 році на Європейському конгресі кардіологів в Парижі було представлено рекомендації з діагностики СНЗБФВ [39]. Згідно з цими рекомендаціями пропонується оцінювати вірогідність СНЗБФВ за критеріями, представленими в *табл. 4*. Якщо пацієнт набирає 5 балів та більше, то вірогідність дуже висока, й інвазивні втручання не проводяться (*рис. 7*). Якщо менше 2 балів, то вірогідність низька, і пацієнту за наявності ехокардіографічних ознак легеневої гіпертензії треба проводити визначення гемодинамічних показників (*див. рис. 7*). Якщо кількість балів становить 2–4, то потрібно проводити або неінвазивний діастолічний стрес-тест (за допомогою ехокардіографії), або катетеризацію правих відділів серця (особливо у випадках збільшеного розміру правого шлуночка), яку бажано виконувати в спеціалізованих центрах [18].

При проведенні КПС особливу увагу звертають на величину тиску заклинювання в легеневій артерії (ТЗЛА), якщо вона перевищує 15 мм рт. ст. – діагноз посткапілярної ЛГ вважається встановленим, якщо вона менше 12 мм рт. ст. – то це прекапілярна, якщо вона 13–15 мм рт. ст. – необхідно проводити провокативні тести, особливо коли пацієнти мають багато факторів ризику виникнення СНЗБФВ (*див. рис. 7*). Для провокативних тестів зазвичай використовують тест із фізичним навантаженням або перенавантаженням рідиною. При їх проведенні збільшення ТЗЛА вище певної величини дозволяє діагностувати «приховану» посткапілярну ЛГ.

Досвід деяких спеціалізованих центрів показує, що серед пацієнтів з ідіопатичною прекапілярною ЛГ збільшується кількість тих, хто має так звану «нетипову» ідіопатичну ЛГ. Цей термін уперше було застосовано в дослідженні AMBITION, і він поширюється на пацієнтів з прекапілярною ЛГ та багатьма (> 3) факторами ризику розвитку СНЗБФВ (артеріальна гіпертензія, ожиріння, фібриляція передсердь, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, похилий вік) та/або з ТЗЛА 13–15 мм рт. ст. при опорі легеневих судин < 500 дин \cdot с \cdot см⁻⁵ [35]. Припускається, що такі пацієнти перебувають у перехідній стадії до розвитку СН зі збереженою ФВ ЛШ. Принаймні чітко встановлено, що при ТЗЛА 13–15 мм рт. ст. у 4,5 рази більші шанси мати значне підвищення ТЗЛА при фізичному навантаженні (стрес-індуковане), яке характерне для діастолічної дисфункції ЛШ [15, 38]. У дослідженні LeVarge показано, що точність вимірювання ТЗЛА залежить від дихального циклу і, якщо його вимірювати при звичайному

диханні, то у 44 % когорти з посткапілярним фенотипом та ТЗЛА < 15 мм рт. ст. після повторного вимірювання в кінці видиху виявляється ТЗЛА > 15 мм рт. ст. [30]. Окрім того, зроблено припущення, що ТЗЛА на початкових стадіях, можливо, ще не відображає реальний кінцеводіастолічний тиск у ЛШ, і більш точно можна говорити про ураження лівих відділів серця, лише вимірявши кінцеводіастолічний тиск напряму при катетеризації лівих відділів. Саме тому в ході дослідження AMBITION, коли експертний комітет побачив зростання кількості залучених хворих з «атиповою» ЛАГ, були змінені критерії залучення/вилучення для того, щоб бути впевненими в результатах специфічного лікування саме для групи 1 (ЛАГ) при довготривалому спостереженні [17]. Адже відомо, що в пацієнтів з «атиповою» ЛАГ вплив специфічної терапії на функціональні можливості (толерантність до фізичного навантаження, ступінь задишки, динаміка рівня біомаркерів) є меншим, ніж у пацієнтів з «типовою» ЛАГ, хоча вплив на прогноз статистично значуще не відрі-

няється [36]. Частота відміни специфічної монотерапії була більшою в пацієнтів з «атиповою» ЛАГ.

У нашої пацієнтки було багато факторів ризику виникнення СНЗбФВ: ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, фібриляція передсердь. Але, за даними візуалізаційних методів дослідження, праві відділи серця переважали над лівими та розрахований тиск у ЛА був дуже високим. Тому попри те, що вірогідність наявності СНЗбФВ становила 5 балів, КПС все ж таки була проведена, але вона підтвердила, що ЛГ пов'язана з лівими відділами серця, і що запропоновані Європейським товариством кардіологів покрововий алгоритм та система оцінки наявності СНЗбФВ працюють на практиці. Додатково при проведенні коронарографії встановлено діагноз ішемічної хвороби серця з гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій, що сприяло дисфункції ЛШ та потребувало лікування.

Лікування. В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2015 року з діагностики та

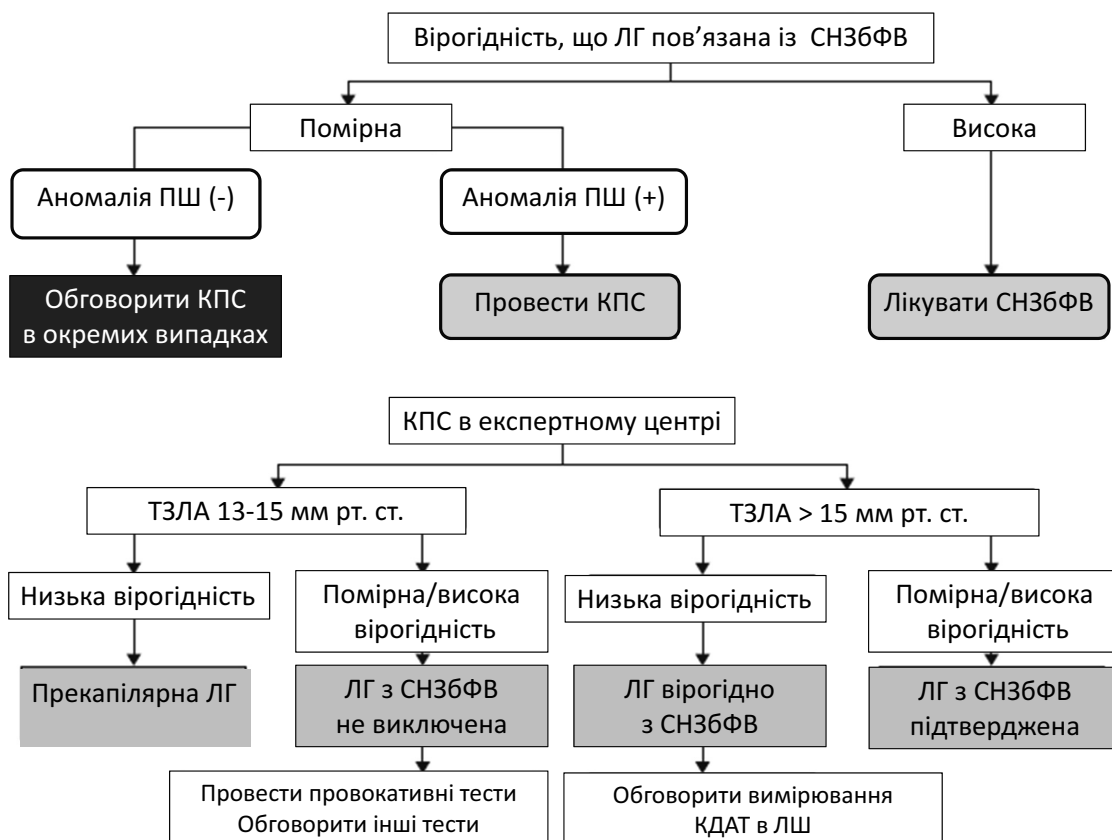


Рис. 7. Тактика ведення пацієнта залежно від оцінки вірогідності того, що легенева гіпертензія пов'язана із захворюванням лівих відділів серця (серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду – СНЗбФВ). ЛГ – легенева гіпертензія, ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії, КПС – катетеризація правих відділів серця, ПШ – правий шлуночок, КДАТ – кінцеводіастолічний артеріальний тиск, ЛШ – лівий шлуночок.

Таблиця 5

Дані рандомізованих клінічних досліджень, в яких використовували специфічну для легеневої гіпертензії терапію у хворих із серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду або при клапанних ураженнях

Автор/рік	Назва дослідження	Кількість пацієнтів (усього 4814)	Етіологія	Легенева гіпертензія	Активний препарат	Смертність у разі активного препарату, %	Смертність у разі плацебо, %
Calif, 1997	FIRST	471	СНЗФВ	СрТЛА 38–40 мм рт. ст.	Епопростанол	48,1	37,2
Packer, 2005	REACH-1	369	СНЗФВ	Не вказано	Бозентан	7,0	6,4
Kalra, 2002	ENABLE	1613	СНЗФВ	Не вказано	Бозентан	19,9	21,4
Luscher, 2002	HEAT	157	СНЗФВ	Не вказано	Дарузентан	3,2	0
Anand, 2004	EARTH	642	СНЗФВ	Не вказано	Дарузентан	4,9	3,6
Bondermann, 2013	LEPHT	191	СНЗФВ	СрТЛА > 25 мм рт. ст.	Ріоцигуат	2,5	0
Redfield, 2013	RELAX	216	СНЗФВ	СТЛА 41 (33–51) мм рт. ст.	Силденафіл	2,7	0
Hoendermis, 2015	—	52	СНЗФВ	СрТЛА > 25 мм рт. ст.	Силденафіл	3,8	3,8
Gheorghade, 2015	SOCRATES REDUCED	456	СНЗФВ	Не вказано	Верцигуат	4,9	6,5
Vachery, 2017	MELODY	63	СНЗФВ	СрТЛА > 25 мм рт. ст.	Маситентан	6,5	0
Bermejo, 2017	SIOVAC	200	Клапанні хвороби	СрТЛА > 30 мм рт. ст.	Силденафіл	2,9	2,1
Pieske, 2017	SOCRATES PRESERVED	384	СНЗФВ	Не вказано	Верцигуат	2,6	1,1

лікування ЛГ міститься алгоритм призначення специфічних препаратів для пацієнтів з ЛАГ, який базується на результатах багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень. Завдяки цим дослідженням регуляторні органи схвалили такі групи препаратів для поліпшення симптомів, толерантності до фізичного навантаження, гемодинаміки та прогнозу: блокатори ендотелінових рецепторів, блокатори фосфодіестерази-5, стимулятори гуанілатциклази, аналоги простагліну й агоністи простаглінових рецепторів. Але спроби застосування цих препаратів у пацієнтів з ЛГ-ЛВС не принесли позитивних результатів, за винятком кількох одноцентрових досліджень. Більше того, дослідження SIOVAC уперше ясно продемонструвало негативний вплив специфічного препарату силденафіл на частоту виникнення несприятливих подій у пацієнтів з резидуальною ЛГ-ЛВС, які

перенесли оперативні втручання з приводу клапанних уражень [6]. У табл. 5 представлено дані 12 рандомізованих клінічних досліджень (11 багатоцентрових), в яких використовували блокатори ендотелінових рецепторів, простагліні, блокатори фосфодіестерази-5 та стимулятори гуанілатциклази у хворих із СН зі збереженою та зниженою ФВ ЛШ або при клапанних ураженнях. У 6 спостереженнях пацієнти частково або виключно всі мали ЛГ. Цікаво, що смертність була вищою в групі активного лікування в 9 із 12 досліджень, у тому числі в 5 із 6 спостережень, в яких точно були залучені пацієнти з ЛГ. Це викликає певне занепокоєння щодо безпечності застосування специфічних препаратів для лікування ЛГ у пацієнтів із ураженням лівих відділів серця. За твердженням провідного фахівця в галузі ЛГ професора N. Galie, враховуючи результати цих досліджень, необхідно

Таблиця 6

Препарати, які позитивно впливали на клінічні симптоми та/або прогноз у пацієнтів із серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду [1]

Вплив на	Препарат	Поліпшення симптомів
Симптоми	Діуретики	Зменшують симптоми затримки рідини, поліпшують симптоми СН
	β-АБ/БМКР	Немає даних, що поліпшують симптоми
	БРА/ІАПФ	Недостатньо фактів. Лише кандесартан поліпшує ФК за NYHA
Госпіталізації	Небіволол, дигоксин, спіронолактон, кандесартан*	Можуть зменшувати частоту госпіталізацій на синусовому ритмі
	β-АБ	Не впливають на частоту госпіталізацій у пацієнтів з фібриляцією передсердь
	ІАПФ/БРА	Недостатньо фактів
Смертність	ІАПФ/БРА, БМКР, β-АБ	Не зменшують смертність**
	Небіволол	У пацієнтів похилого віку зменшують комбіновану кінцеву точку: смерть + кардіоваскулярну госпіталізацію

* Кандесартан статистично значуще зменшував частоту комбінованої кінцевої точки смерть + госпіталізація в пацієнтів із ФВ ЛШ < 50 % у дослідженні CHARM [32]. ** В аналізі J. Cleland та співавторів показано, що застосування β-адреноблокаторів у пацієнтів із синусовим ритмом знижує загальну та серцево-судинну смертність у пацієнтів із ФВ ЛШ < 40 та 40–49 %, але не при ФВ ЛШ > 50 %. У пацієнтів з фібриляцією передсердь β-адреноблокатори сприяють статистично значущому збільшенню ФВ ЛШ, але тільки при її початковій величині < 50 % [11]. β-АБ – β-адреноблокатори; БМКР – блокатори мінералокортикоїдних рецепторів; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ФК – функціональний клас.

рівень доказовості щодо рекомендації «не застосувати ЛАГ-специфічні препарати для пацієнтів з ЛГ-ЛВС» підняти із С до В [19].

Причинами негативного впливу ЛАГ-специфічних препаратів у пацієнтів з ЛГ-ЛВС, як вказувалося вище, може бути зниження системного артеріального тиску, затримка рідини, збільшення навантаження на ліві відділи через прекапілярну вазодилатацію і посилення притоку крові, як це спостерігається на тлі гострого призначення оксиду азоту при вазореактивному тесті [31]. У дослідженні SIOVAC гостре призначення силденафілу супроводжувалося зниженням тиску в ЛА та збільшенням ХОК, але при довготривалому використанні призводило до дилатації лівого та правого шлуночків, що свідчило про можливий негативний інотропний ефект. Цікаво, що застосування пристроїв для підтримки функції ЛШ в пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ та комбінованою ЛГ-ЛВС знижувало тиск заклинювання ЛА, тиск у ЛА та опір легеневику судин уже через 3 дні, призводячи до їх повної нормалізації після 6-го тижня використання [58]. Цей феномен можна пояснити зворотністю ремоделювання дистальних ЛА у відповідь на тривалу нормалізацію тиску заклинювання при застосуванні пристроїв. Таким чином, вплив на першопричину (зниження тиску в лівому передсерді) є основною стратегією лікування пацієнтів з

ізолюваною та комбінованою ЛГ-ЛВС, а вплив лише на дистальні ЛА є не ефективним, а можливим, і шкідливим.

Проте слід зазначити, що для пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ та клапанними ураженнями існують ефективні схеми лікування, в той час як для пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ недостатньо препаратів із доведеним позитивним впливом [3, 41]. Потрібно проводити більше досліджень з оцінки впливу терапії на прогноз для цієї категорії пацієнтів. Наразі можна виділити лише окремі препарати (табл. 6), які в більшому або меншому ступені показали ефективність у пацієнтів із СНЗБФВ [1]. При цьому, якщо розділити їх ефективність залежно від ФВ ЛШ, то позитивні результати стосуються лише хворих із помірно зниженою ФВ ЛШ (40–49 %), при ФВ ЛШ ≥ 50 % зазначені препарати не показали суттєвого позитивного впливу.

Окрім медикаментозного лікування, велику роль у поліпшенні стану хворих і прогнозу мають немедикаментозне лікування та модифікація способу життя. Як вказувалося вище, ожиріння часто супроводжує СНЗБФВ. Навіть при «атиповій» ЛАГ воно трапляється у 30–40 % пацієнтів [2, 29, 50]. Підвищена смертність спостерігається в пацієнтів з індексом маси тіла > 40 кг/м² та віком до 65 років (відношення шансів 3,01). Гірші функціональний клас і результати 6-хвилинного тесту

були у хворих з індексом маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$ [40, 51]. Це все вказує на необхідність контролю маси тіла в пацієнтів з будь-якою ЛГ. Баріатричні операції для пацієнтів можуть обговорюватися для зменшення ступеня тяжкості ЛГ, адже в дослідженнях продемонстровано зниження тиску в правому шлуночку та ЛА після проведених оперативних утручань [23, 44]. При цьому баріатричні операції переносилися добре, і 30-денна смертність була низькою. При «жировій кардіоміопатії» втрата маси на 2,5 кг поліпшувала скоротливість ЛШ, його діастолічну функцію та функцію ендотелію [53, 55]. Причому найкращі результати досягалися при застосуванні дієт та збільшенні фізичної активності, порівняно з використанням лише дієт. Вплив фармакологічних препаратів для схуднення на серце залишається недостатньо вивченим.

Ожиріння часто супроводжується іншими патологічними станами – такими як, наприклад, синдром нічного апное та синдром альвеолярної гіповентиляції, що супроводжуються розвитком гіпоксії, яка сама по собі пов'язана з розвитком ЛГ [16]. У цьому випадку зниження маси тіла сприяє не тільки поліпшенню функції ЛШ, а й зменшенню гіпоксії та, відповідно, ЛГ. Окрім того, лікування апное за допомогою CPAP (постійний позитивний тиск на видиху) також асоціюється зі зменшенням тиску в ЛА.

Цукровий діабет та інсулінорезистентність мають вплив на прогноз у пацієнтів з ЛАГ та функцію правого шлуночка [5, 52]. Тому контроль глюкози може асоціюватися з поліпшенням прогнозу. Гіперурикемія часто спостерігається в пацієнтів з ЛГ, і деякі автори вважають, що вона може відігравати певну роль у виникненні ЛГ або збільшенні її ступеня [49, 57]. Хронічна гіперурикемія може

асоціюватися з підвищенням рівня ендотеліну, зниженням продукції оксиду азоту та зменшенням дилатації судин у відповідь на збільшення кровоплину (ознаки ендотеліальної дисфункції).

Таким чином, лікування ЛГ-ЛВС повинно базуватися на контролі факторів ризику та супутніх станів, а не на призначенні специфічної терапії. Наша пацієнтка отримувала стандартну терапію гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця та цукрового діабету, які зокрема можуть застосовуватися при СНЗбФВ. Окрім того, петльові діуретики використовувалися для зменшення виявів затримки рідини, стентування – для поліпшення коронарного кровоплину та антикоагулянтна терапія – для попередження тромбоемболічних ускладнень. У подальшому модифікація способу життя, спрямована на зниження маси тіла, обов'язково має бути рекомендованою. Спостереження та, можливо, лікування потребує збільшений рівень сечової кислоти.

Особливості цього випадку:

– незважаючи на велику кількість чинників ризику виникнення СН, проведені стандартні методи дослідження не дозволили однозначно говорити, що причиною ЛГ є ураження лівих відділів серця;

– застосування інвазивних методів дослідження дозволило класифікувати групу ЛГ (катетеризація правих відділів серця) та визначитися із причинами (коронарорентрикулографія);

– запропонована Європейським товариством кардіологів (2019) схема оцінки вірогідності СНЗбФВ може застосовуватися на практиці для пацієнтів нашої країни, що дасть змогу уникнути дороговартісних інвазивних методів діагностики (катетеризація правих відділів серця) та лікування (специфічна терапія ЛАГ).

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

- Albakri A. Heart failure with preserved ejection fraction: A review of clinical status and meta-analysis of diagnosis by myocardial strain and effect of medication on mortality and hospitalization // *Int. Med. Care.*– 2018.– Vol. 2 (2).– P. 1–12. doi: 10.15761/IMC.1000120.
- Badesch D.B., Raskob G.E., Elliott C.G. et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry // *Chest.*– 2010.– Vol. 137.– P. 376–387. doi: 10.1007/s12471-017-0970-7.
- Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // *Eur. Heart J.*– 2017.– Vol. 38.– P. 2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // *Eur. Heart J.*– 2017.– Vol. 38.– P. 2739–2791.
- Benson L., Brittain E.L., Pugh M.E. et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension // *Pulm. Circ.*– 2014.– Vol. 4.– P. 311–318. doi: 10.1086/675994.
- Bermejo J., Yotti R., García-Orta R. et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter,

- double-blind, randomized clinical trial // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39.– P. 1255–1264. doi: 10.1093/eurheartj/ehx700.
7. Berthelot E., Montani D., Algalarrondo V. et al. A clinical and echocardiographic score to identify pulmonary hypertension due to HFpEF // *J. Card. Fail.*– 2017.– Vol. 23.– P. 29–35. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.10.002.
 8. Bonderman D., Wexberg P., Martischinig A.M. et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2011.– Vol. 37.– P. 1096–1103. doi: 10.1183/09031936.00089610.
 9. Borbély A., Falcao-Pires I, van Heerebeek L. et al. // *Circulation Research.*– 2009.– Vol. 104.– P. 780–786. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193326.
 10. Charalampopoulos A., Lewis R., Hickey P. et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease // *Front. Med. (Lausanne).*– 2018.– Vol. 5.– P. 174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174.
 11. Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D. et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39.– P. 26–35. doi: 10.1093/eurheartj/ehx564.
 12. D'Alto M., Romeo E., Argiento P. et al. Echocardiographic prediction of pre-versus postcapillary pulmonary hypertension // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2015.– Vol. 28.– P. 108–115. doi: 10.1016/j.echo.2014.09.004.
 13. Delgado J.F., Conde E., Sanchez V. et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure // *Eur. Heart Fail.*– 2005.– Vol. 7.– P. 1011–1016. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.10.021.
 14. Fayyaz A.U., Edwards W.D., Maleszewski J.J. et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction // *Circulation.*– 2018.– Vol. 137.– P. 1796–1810.
 15. Franssen C., Paulus W. Normal resting pulmonary artery wedge pressure: a diagnostic trap for heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. J. Heart Failure.*– 2015.– Vol. 17.– P. 132–134. doi:10.1002/ehf.225.
 16. Friedman S.E., Andrus B.W. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms // *J. Obes.*– 2012.– Vol. 2012.– P. 505274. doi: 10.1155/2012/505274.
 17. Galiè N., Barberà J.A., Frost A.E. et al., for the AMBITION Investigators Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension // *New Engl. J. Med.*– 2015.– Vol. 373.– P. 834–844. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.
 18. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2015.– Vol. 46.– P. 903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
 19. Galie N., Manes A., Dardi F., Palazzini M. Aiming at the appropriate target for the treatment of pulmonary hypertension due to left heart disease // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39.– P. 1265–1268. doi: 10.1093/eurheartj/ehx751.
 20. Galie N., Manes A., Palazzini M. The difficult diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure // *Eur. Respir. J.*– 2016.– Vol. 48.– P. 311–314. doi: 10.1183/13993003.00854-2016.
 21. Gerges M., Gerges C., Lang I.M. How to define pulmonary hypertension due to left heart disease // *Eur. Respir. J.*– 2016.– Vol. 48.– P. 553–555. doi: 10.1183/13993003.00432-2016.
 22. Haass M., Kitzman D.W., Anand I.S. et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial // *Circ. Heart Fail.*– 2011.– Vol. 4 (3).– P. 324–331. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890.
 23. Hanipah Z.N., Mulcahy M.J., Sharma G. et al. Bariatric surgery in patients with pulmonary hypertension // *Surg. Obes. Relat. Dis.*– 2018.– Vol. 14.– P. 1581–1586. doi: 10.1016/j.soard.2018.07.015.
 24. Hummel S.L., Seymour E.M., Brook R.D. et al. Low-sodium dietary approaches to stop hypertension diet reduces blood pressure, arterial stiffness, and oxidative stress in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction // *Hypertension.*– 2012.– Vol. 60 (5).– P. 1200–1206. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202705.
 25. Hunt S.A. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American college of Cardiology / American heart association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure) // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2005.– Vol. 46 (6).– P. e1–e82. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.022.
 26. Jacobs W., Konings T.C., Heymans M.W. et al. Noninvasive identification of left-sided heart failure in a population suspected of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2015.– Vol. 46.– P. 299–302. doi: 10.1183/09031936.00202814.
 27. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure // *The New Engl. J. Medicine.*– 2002.– Vol. 347 (5).– P. 305–313. doi: 10.1056/NEJMoa020245.
 28. Lam C.S., Lyass A., Kraigher-Krainer E. et al. Cardiac dysfunction and non-cardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community // *Circulation.*– 2011.– Vol. 124 (1).– P. 24–30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979203.
 29. Lang I., Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Heart J.* 2019.– Vol. 21 (Suppl. K).– P. K21–K28. doi: 10.1093/eurheartj/suz205.
 30. LeVarge B., Pomerantsev E., Channick R. Reliance on end-expiratory wedge pressure leads to misclassification of pulmonary hypertension // *Eur. Respiratory J.*– 2014.– Vol. 44.– P. 425–434. doi: 10.1183/09031936.00209313.
 31. Loh E., Stamler J.S., Hare J.M. et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction // *Circulation.*– 1994.– Vol. 90.– P. 2780–2785. doi: 10.1161/01.cir.90.6.2780.
 32. Lund L., Claggett B., Liu J. et al. Heart failure with mid range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spec-

- trum // *Eur. J. Heart Failure.*– 2018.– Vol. 20.– P. 1230–1239. doi:10.1002/ejhf.1149.
33. Lund L.H., Donal E., Oger E. et al.; KaRen Investigators. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.*– 2014.– Vol. 16.– P. 992–1001. doi: 10.1002/ejhf.137.
34. Macdougall I.C., Canaud B., de Francisco A.L. et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency // *Eur. J. Heart Fail.*– 2012.– Vol. 14.– P. 882–886. doi: 10.1093/eurjhf/hfs056.
35. McLaughlin V., Galie N., Barbera J. et al. A Comparison of Characteristics and Outcomes of Patients with Atypical and Classical Pulmonary Arterial Hypertension from the AMBITION Trial // *Amer. J. Respiratory Critical Care Medicine.*– 2015.– Vol. 191.– P. A2196 https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A2196.
36. Opitz C., Hoepfer M., Gibbs S. et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension A Pathophysiological Continuum // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2016.– Vol. 68.– P. 368–378. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.047.
37. Opatowsky A.R., Ojeda J., Rogers F. et al. A simple echocardiographic prediction rule for hemodynamics in pulmonary hypertension // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2012.– Vol. 5.– P. 765–775 doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.976654.
38. Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*– 2007.– Vol. 28.– P. 2539–2550. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.
39. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2019.– Vol. 40 (40).– P. 3297–3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
40. Poms A.D., Turner M., Farber H.W. et al. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis // *Chest.*– 2013.– Vol. 144.– P. 169–176. doi: 10.1378/chest.11-3241.
41. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
42. Reddy Y.N.V., Carter R.E., Obokata M. et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction // *Circulation.*– 2018.– Vol. 138.– P. 861–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
43. Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Smit J.W. et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2008.– Vol. 52 (22).– P. 1793–1799. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.062.
44. Sheu E.G., Channick R., Gee D.W. Improvement in severe pulmonary hypertension in obese patients after laparoscopic gastric bypass or sleeve gastrectomy // *Surg. Endosc.*– 2016.– Vol. 30.– P. 633–637. doi: 10.1007/s00464-015-4251-5.
45. Strange G., Playford D., Stewart S. et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort // *Heart.*– 2012.– Vol. 98 (24).– P. 1805–1811. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301992.
46. Tian N., Moore R.S., Braddy S. et al. Interactions between oxidative stress and inflammation in salt-sensitive hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2007.– Vol. 293.– P. H3388–H3395. doi: 10.1152/ajpheart.00981.200.
47. Vachiéry J., Tedford R., Rosenkranz S. et al. Number 9 in the series «Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension» / Ed. N. Galie, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin, G. Simonneau // *ERJ Express.* 2018; in press [doi: 10.1183/13993003.01897-2018].
48. Vachiery J.L., Adir Y., Barbera J.A. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. D100–D108.
49. Voelkel M.A., Wynne K.M., Badesch D.B. et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension // *Chest.*– 2000.– Vol. 117 (1).– P. 19–24. doi: 10.1378/chest.117.1.19.
50. Weatherald J., Huertas A., Boucly A. et al. Association between BMI and obesity with survival in pulmonary arterial hypertension // *Chest.*– 2018.– Vol. 154.– P. 872–881. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.006.
51. Weatherald J., Huertas A., Boucly A. et al. Is there an obesity paradox in pulmonary arterial hypertension? // *Eur. Respir J.*– 2017.– Vol. 50.– P. PA3521. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA3521.
52. Whitaker M.E., Nair V., Sinari S. et al. Diabetes mellitus associates with increased right ventricular afterload and remodeling in pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Med.*– 2018.– Vol. 131.– P. 702.e7–702.e13. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.046.
53. Wirth A., Kroger H. Improvement of left ventricular morphology and function in obese subjects following a diet and exercise program // *Intern. J. Obesity.*– 1995.– Vol. 19 (1).– P. 61–66. PMID: 7719394.
54. Wong C., Marwick T. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology // *Nature Clin. Practice Cardiovasc. Medicine.*– 2007.– Vol. 4 (8).– P. 436–443. doi: 10.1038/ncpcardio0943.
55. Wong C.Y., Byrne N.M., O'Moore-Sullivan T. et al. Effect of weight loss due to lifestyle intervention on subclinical cardiovascular dysfunction in obesity (body mass index > 30 kg/m²) // *Amer. J. Cardiology.*– 2006.– Vol. 98 (12).– P. 1593–1598. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.037.
56. Wong C.Y., Moore-Sullivan T.O., Leano R. et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110 (19).– P. 3081–3087 doi: 10.1161/01.CIR.0000147184.13872.0F.
57. Zharikov S.I., Swenson E.R., Lanasa M. et al. Could uric acid be a modifiable risk factor in subjects with pulmonary hypertension? // *Medical Hypotheses.*– 2010.– Vol. 74 (6).– P. 1069–1074. doi: 10.1016/j.mehy.2009.12.023.
58. Zimpfer D., Zrunek P., Roethy W. et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2007.– Vol. 133.– P. 689–695. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.104.

Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеванием левых отделов сердца (клинический случай)**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 описывается клинический случай легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с заболеванием левых отделов сердца (ЛВС) на фоне сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) у женщины в возрасте 63 года. История болезни (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, тромбоэмболия легочных артерий, ожирение, хронические обструктивные заболевания легких) и данные обычных инструментальных (отсутствие тромбов в легочных артериях, увеличенные размеры правых отделов сердца, значительно преобладающие над левыми, высокий уровень рассчитанного систолического давления в легочной артерии) и лабораторных (высокий уровень мозгового натрийуретического пептида) методов исследования не позволили классифицировать группу ЛГ. Лишь применение катетеризации правых отделов сердца помогло правильно определиться с типом ЛГ – посткапиллярная комбинированная ЛГ, ассоциированная с заболеванием ЛВС. В статье также обсуждаются последние рекомендации по диагностике и лечению СН с сохраненной ФВ и ЛГ, ассоциированной с заболеванием ЛВС. Рассматривается предложенный на Европейском конгрессе кардиологов в Париже (2019) алгоритм определения СН с сохраненной ФВ и возможность его использования в Украине. Кроме того, разбираются вопросы морфологических и патогенетических различий между прекапиллярной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и посткапиллярной ЛГ, ассоциированной с заболеванием ЛВС. Приводятся аргументы о невозможности применения специфической терапии ЛАГ у пациентов с посткапиллярной ЛГ. Обсуждаются данные о возможностях терапевтических вмешательств у пациентов с СН с сохраненной ФВ. Отдельный акцент сделан на коррекции факторов риска и сопутствующих состояний, в том числе за счет модификации образа жизни и немедикаментозного лечения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, диагностика, лечение, заболевания левых отделов сердца, клинический случай, рекомендации.

Pulmonary hypertension associated with left heart diseases (clinical case)**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 paper presents clinical case of pulmonary hypertension associated with left heart diseases (PH-LHD) in 63 year old woman with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF). The history of disease (arterial hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, acute pulmonary embolism, obesity, chronic obstructive lung disease) and results of standard investigations (no signs of thrombi in pulmonary arteries, significant enlargement of right heart and normal size of left heart, high level of calculated systolic blood pressure in pulmonary artery, high level of B-type natriuretic peptide) did not help to classify the type of pulmonary hypertension (PH). Only after right heart catheterization it was possible to state right diagnosis – post capillary combined PH-LHD. There are also discussed the latest guidelines in diagnosis and treatment of HFpEF and PH-LHD. Some considerations in favor of new step algorithm for diagnosis of HFpEF that was proposed by European Cardiology Congress in Paris (2019) were done and there was demonstrated its possible use in Ukraine. Some questions of morphological and pathogenic differences between precapillary pulmonary arterial hypertension (PAH) and post-capillary PH-LHD were discussed. Conclusion about not using of specific PAH therapy in PH-LHD patients was based on some arguments. There are elucidated some drug interventions in patients with HFpEF. Especial emphasized the necessity of risk factor and concomitant state corrections, including life style modification and non-drug treatment.

Key words: pulmonary hypertension, diagnosis, treatment, left heart diseases, clinical case, guidelines.

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», РІНЦ, 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 повідо-

мляє про отримання гранту від компанії N на проведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо.

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. Резюме (а також списки літератури) слід подавати в одному файлі зі статтею.

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'язково 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 зазначити **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 розділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

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

14. У статтях потрібно використовувати систему 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