

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



Національна академія медичних наук України

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

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

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Видається із січня 1994 року

Виходить 6 разів на рік

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

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

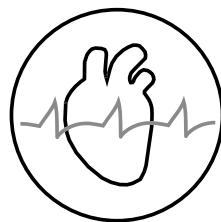
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том
27

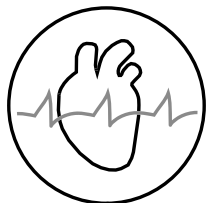
Номер
5

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. Tchiburidze (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. 409а

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 30.10.2020 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 23

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Проблемні статті / Problem articles

Роль heart team у діагностиці та лікуванні хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії

Л.В. Кулик, Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко,
Л.І. Васильєва, І.О. Живило, Л.Я. Соловей,
І.С. Процик, Д.М. Бешлей, А.А. Шнайдрок,
С.В. Ліщенко, Ю.А. Іванів, П.С. Бодак

9 The role of the heart team in the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

L.V. Kulyk, Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko,
L.I. Vasylyeva, I.O. Zhyvylo, L.Ya. Solovey,
I.S. Protsyk, D.M. Beshley, A.A. Schnaydruk,
S.V. Lishchenko, Yu.A. Ivaniv, P.S. Bodak

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Функціональний стан лівого шлуночка серця в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда без елевачії сегмента ST після ревазуляризації міокарда, яка проводилася в різні терміни від початку розвитку симптомів захворювання

М.Ю. Соколов, Ю.В. Кашуба,
Ю.М. Соколов

22 Functional condition of the left ventricle after myocardial revascularization in patients with myocardial infarction without ST segment elevation at different times from the onset of symptoms

M.Yu. Sokolov, Yu.V. Kashuba,
Yu.M. Sokolov

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Інтенсифікація антигіпертензивної терапії у хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла / ожирінням за даними українського дослідження SATISFACTION

О.А. Коваль від імені групи дослідників SATISFACTION

34 Intensification of antihypertensive therapy in patients with uncontrolled arterial hypertension and overweight / obesity based on results of Ukrainian study SATISFACTION

O.A. Koval on behalf of the SATISFACTION research group

Концентрація розчинного ST2 у плазмі крові та дисфункція серця в пацієнтів з есенціальною гіпертензією

Д.А. Багрій, О.Л. Старжинська,
В.М. Жебель

53 Plasma concentrations soluble ST2 and cardiac dysfunction in patients with essential hypertension

D.A. Bahrij, O.L. Starzhynska, V.M. Zhebel

Серцева недостатність / Heart failure

Клініко-інструментальна характеристика й п'ятирічне виживання чоловіків і жінок із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу

Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач, О.Л. Філатова,
Т.І. Гавриленко, Г.Є. Дудник, Н.Г. Ліпкан,
Л.С. Мхітарян

60 Clinical and instrumental characteristics and five-year survival of men and women with chronic heart failure and reduced left ventricular fraction depending on the presence of type II diabetes mellitus

L.G. Voronkov, N.A. Tkach, O.L. Filatova,
T.I. Gavrilenko, G.Ye. Dudnik, N.G. Lipkan,
L.S. Mkhitaryan

Інновації в інтервенційній / Innovations in interventional кардіології cardiology

Перший досвід застосування в Україні системи Ultrasept для оклюзії вушка лівого передсердя в пацієнтів з фібриляцією передсердь

Є.Ю. Марушко, Г.Б. Маньковський,
М.С. Мешкова, С.О. Кузьменко,
О.С. Різник, Ю.І. Сусліна, Г.І. Ємець,
І.М. Ємець

71 The first in Ukraine experience of using the Ultrasept system for occlusion of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation

Ye.Yu. Marushko, G.B. Mankovskiy,
M.S. Meshkova, S.O. Kuzmenko,
O.S. Riznyk, Yu.I. Suslina, G.I. Yemets,
I.M. Yemets

Випадок із практики / Case report

Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаюсу)

Г.С. Ісаєва, С.А. Трипілка

78 Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease)

G.S. Isayeva, S.A. Trypilka

Практичні рекомендації / Practical guidelines

Подвійна антитромбоцитарна терапія при ішемічній хворобі серця: оновлена версія 2017 року

Робоча група з подвійної
антитромбоцитарної терапії при ішемічній
хворобі серця Європейського товариства
кардіологів та Європейської асоціації
кардіоторакальної хірургії

M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne,
J.-P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, P. Jüni,
A. Kastrati, P. Kolh, L. Mauri, G. Montalescot,
F.-J. Neumann, M. Petricevic, M. Roffi,
P.G. Steg, S. Windecker, J.L. Zamorano,
G.N. Levine

86 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne,
J.-P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, P. Jüni,
A. Kastrati, P. Kolh, L. Mauri,
G. Montalescot, F.-J. Neumann,
M. Petricevic, M. Roffi, P.G. Steg,
S. Windecker, J.L. Zamorano, G.N. Levine

Інформація / Information

Резолюція XXI Національного конгресу кардіологів України

До відома авторів

100 Final Document of the XXI National Congress of Cardiology of Ukraine

103 Information for authors

Мета журналу

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

Редакційна політика

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Центр є ініціатором імплементації інноваційних технологій діагностики та лікування.

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



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

Роль heart team у діагностиці та лікуванні хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії

Л.В. Кулик¹, Ю.М. Сіренко², Г.Д. Радченко², Л.І. Васильєва³,
І.О. Живило², Л.Я. Соловей⁴, І.С. Процик⁴, Д.М. Бешлей⁴,
А.А. Шнайдрок⁴, С.В. Ліщенко⁴, Ю.А. Іванів¹, П.С. Бодак⁴

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

³ Дніпропетровська медична академія МОЗ України, Дніпро

⁴ Львівська обласна клінічна лікарня

Мета роботи – ознайомити лікарів з алгоритмом функціонування концепції heart team у діагностиці й хірургічному лікуванні хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ) в Україні. Концепція «ХТЕЛГ team» означає мультидисциплінарний підхід до діагностики, а відтак до хірургічного лікування ХТЕЛГ за участю радіолога, пульмонолога, кардіолога, функціонального діагноста, гематолога, невропатолога і серцевого хірурга. З огляду на рідкість захворювання, необхідність застосування високотехнологічних діагностичних засобів, зокрема КТ-ангіографії й ангіопульмонографії, труднощі в оцінці операбельності хворих і технічну вимогливість операцій хворі з ХТЕЛГ підлягають концентрації в так званих референтних центрах. У рамках концепції «ХТЕЛГ team» розроблені конкретні протоколи й «дорожні мапи» як для діагностики, так і для лікування захворювання. Для подолання суб'єктивного фактора при визначенні операбельності хворого з ХТЕЛГ розроблений спеціальний алгоритм, який автори ілюструють клінічним випадком. Новим завданням референтних центрів стало спостереження за хворими з перенесеною тромбоемболією легеневих артерій, які підпадають під щойно утворену дефініцію – постемболічний легеневий синдром. Складовими новоствореного синдрому пропонують вважати ХТЕЛГ і ще одну близьку, але не тотожну ХТЕЛГ патологію, яку назвали хронічне тромбоемболічне захворювання легень. Лікуванням вибору при ХТЕЛГ є операція легеневої тромбendarтеректомії. Обов'язковими елементами хірургічного протоколу є створення «сухого» операційного поля за рахунок тимчасових повних зупинок кровообігу в умовах глибокої – до 18 °С – гіпотермії. Досягненням останніх років стали операції при дистальному ураженні легеневих артерій. Успіх операції залежить від анатомічного типу ураження, ступеня дистальної артеріопатії, радикальності втручання, коморбідних факторів. Безпосередні й віддалені результати операції оцінюють як добрі й дуже добрі. Віддалене виживання після операції відчутно краще, ніж при медикаментозному лікуванні.

Висновки. Хворих із підозрою на ХТЕЛГ слід скерувати в референтний експертний центр для підтвердження діагнозу і визначення операбельності. Стандартом діагностики ХТЕЛГ є ангіопульмонографія з одночасним вимірюванням тиску в правих відділах серця, а лікування – ендартеректомія з легеневих артерій.

Ключові слова: хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, діагностика, операбельність, легенева тромбendarтеректомія.

Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ) переважно є наслідком гострої або рецидивної легеневої тромбоемболії (ТЕЛА); її характеризує неухильне зростання тиску в легеневій артерії (ЛА), розвиток правопшлуночкової недостатності і зазвичай злюкисний клінічний перебіг. Морфологічним субстратом захворювання є перекриття/звуження гілок ЛА тромбо-фібротичним матеріалом та ремоделювання дрібних (діаметром < 500 мкм) ЛА, яке нагадує зміни при легеневій артеріальній гіпертензії. Гемодинамічними характеристиками ХТЕЛГ є підвищення середнього тиску в ЛА > 25 мм рт. ст. при тиску заклинення < 15 мм рт. ст. та легеневому судинному опорі (ЛСО) ≥ 3 одиниць Вуда [1]. ХТЕЛГ є єдиною серед усіх інших форм легеневої гіпертензії (ЛГ), при якій можливе одужання, а лікуванням вибору згідно з європейськими рекомендаціями є операція легеневої ендартеректомії [30].

Ефективність хірургічного лікування ХТЕЛГ істотно вища, ніж медикаментозного, особливо у віддаленій перспективі, що спонукає докласти всіх зусиль для своєчасного скерування таких хворих до кардіохірурга [34]. Операція є завершальним етапом роботи цілої команди спеціалістів, які запідозрили захворювання, виділили його серед інших подібних типів ЛГ, визначили його стадію, операбельність пацієнта, певним чином передбачили загрози ускладнень при хірургічному лікуванні. Вирішення таких різноманітних завдань потребує залучення численних суміжних спеціалістів, які функціонують у рамках єдиної доктрини під назвою heart team для ХТЕЛГ (надалі «ХТЕЛГ team»).

Мета роботи – ознайомити широке коло лікарів, особливо кардіологів, з алгоритмом функціонування концепції «ХТЕЛГ team» у діагностиці й хірургічному лікуванні хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії в Україні.

Концепція «ХТЕЛГ team». Сучасна практична медицина понад усе цінує мультидисциплінарний підхід, формуючи heart team ледь не для кожної кардіологічної патології. ХТЕЛГ є класичним прикладом захворювання, успіх лікування якого безпосередньо пов'язаний зі злагодженим функціонуванням усіх ланок цілої команди, яка становить українську «ХТЕЛГ team». Створена нами «ХТЕЛГ team» означає систему комунікації, обміну інформацією і розробку «дорожніх мап» на всьому маршруті пацієнта, починаючи з первинного огляду інтерністом з приводу найчастішого діагнозу хронічного легеневого серця до спеціалізованого діагностичного, а відтак хірургічного центру.

Поглиблене мультидисциплінарне дослідження проводили за участю радіолога, пульмонолога,

кардіолога, функціонального діагноста, гематолога, невропатолога і серцевого хірурга. Радіолог і функціональний діагност уточнювали природу захворювання; участь пульмонолога була зумовлена необхідністю диференціації ХТЕЛГ із патологією легень; гематолога – для з'ясування можливих порушень зсідання крові на зразок високого титру фосфоліпід-залежних антитіл, протеїнів С і S, фактора Лейдена. Невропатолог оцінював стан ЦНС у зв'язку з передбачуваним обов'язковим використанням протягом операції повної зупинки кровообігу, яка в певних випадках може сумарно сягати 60 хв. Окрім рутинної передопераційної доплерографії сонних артерій, невропатолог міг зажадати для окремих пацієнтів проведення комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку. За кардіохірургом залишалося остаточне слово при вирішенні технічної спроможності видалення тромботичного матеріалу з ЛА. Така координація дій багатьох спеціалістів виправдовується зокрема рідкістю ХТЕЛГ, при якій зусиллями поодиноких лікарів не вдається скласти цілісну картину захворювання.

Епідеміологія. Ще недавно ХТЕЛГ вважали казуїстикою, сьогодні поінформованими про неї є значно ширше коло лікарів, проте і тепер ХТЕЛГ перебуває в категорії хвороб-сиріток. Згідно з різними реєстрами частота ХТЕЛГ становить 3–30 осіб на мільйон дорослої популяції [18]. Інші вважають, що загроза ХТЕЛГ існує у 1,5 % випадків перенесеної гострої ТЕЛА [12]. Ще інші пророкують розвиток ХТЕЛГ протягом 2 років після появи симптомів ТЕЛА у 0,1–9,1 % [2, 3, 10, 15, 21, 24–26]. Водночас у значній кількості хворих із ХТЕЛГ не вдається виявити зв'язку з епізодом гострої ТЕЛА [17]. У Польщі щороку виявляють 250 таких хворих [4], у Німеччині – близько 400 осіб, що є нижчим показником з огляду на вдвічі більшу кількість населення і наявність трьох спеціалізованих ХТЕЛГ-центрів [16]. Американські статистики навпаки обчислюють кількість хворих із ХТЕЛГ у межах кількох тисяч, що не підтверджується фактичними даними [10]. Якою б насправді не була дійсна частота ХТЕЛГ, надбаний світовий досвід майже 8000 операцій тромбendarтеректомії незаперечно свідчить, що реальна частота цієї патології набагато вища, ніж припускали раніше.

В Україні кількість хворих із ХТЕЛГ невідома. Ми визначаємо приблизну їхню кількість у межах 250, екстраполюючи на український ґрунт дані з Польщі, яка близька до нас за кількістю населення. Проте реальна кількість хворих в Україні на підставі інформації, яка надходить зокрема з кардіохірургічних клінік і експертного центру ДУ «ННЦ “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска”

НАМН України», навіть не сягає 100 осіб у рік. З приводу цього виглядає доречним загострити увагу широкої лікарської спільноти на існуванні такої патології й можливості її успішного хірургічного лікування.

Рідкість захворювання, необхідність застосування високотехнологічних діагностичних засобів і складність інтерпретації їхніх результатів, труднощі в оцінці операбельності хворих і технічна вимогливість операцій згідно з європейськими рекомендаціями є підставою для концентрації хворих із ХТЕЛГ у так званих референтних центрах. Такими є експертно-консультативний центр з діагностики легеневої гіпертензії ДУ «ННЦ “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України» і Львівський центр серцевої хірургії, де операції легеневої ендартеректомії виконуються, починаючи з 1989 р. Співпраця обох центрів у рамках концепції «ХТЕЛГ team» не обмежується лише відбором оптимальних кандидатів для операції ендартеректомії, а й передбачає опіку над тими, кому призначено місток-терапію специфічними препаратами для лікування ЛГ з перспективою майбутньої операції, а також лікування неоперабельних пацієнтів. Ця публікація є консенсусом обох центрів стосовно поглядів на діагностику і лікування ХТЕЛГ. Функціонування «ХТЕЛГ team» передбачає зміни в наших протоколах і алгоритмах з появою нових доказів або аргументів.

Слід визнати, що хворі, які потрапляють у референтні центри, зокрема кардіохірургічні, є ретельно селекціонованою і, певним чином, однотипною групою і тому дають лише приблизне уявлення стосовно таких важливих відомостей, як поширення ХТЕЛГ, причини її виникнення, фактори ризику, віковий і статевий розподіл тощо. Така фільтрація пацієнтів, з одного боку, є запорукою правильного діагнозу, але водночас відсіює чимало осіб із периферійним ураженням ЛА як мало придатних для хірургічного лікування. Точніші дані дозволяє отримати лише національний реєстр хворих, який міг би виступити інструментом для подальшого вивчення патології і стати регулятором запровадження єдиних стандартів діагностики й лікування патології. Перший такий реєстр започаткувала клініка в Сан-Дієго (США) [10]. Прикладами таких реєстрів є Європейський реєстр, який об'єднав 1 канадський і 17 європейських спеціалізованих ХТЕЛГ-центрів [20], а також окремі національні реєстри ХТЕЛГ, зокрема німецький, польський і японський [4, 29, 33].

Діагностика ХТЕЛГ проводиться в київському референтному центрі згідно з розробленим алгоритмом (рис. 1). Завданнями центру є встановлення діагнозу і попереднє визначення операбельності на підставі даних високотехнологічних

діагностичних методів. Цими методами є електрокардіографія, ехокардіографія (ЕхоКГ), рентгенографія грудної клітки, проведення функціональних тестів, визначення біомаркерів, оцінка наявності супутньої патології, катетеризація правих відділів серця (КПС), КТ-ангіопульмонографія. Особливого значення надаємо визначенню гемодинамічних параметрів – хвилинний об'єм крові (ХОК), середній тиск у ЛА, тиск заклинювання ЛА, ЛСО.

Серед візуалізаційних методів діагностики ХТЕЛГ першість сьогодні належить багатшаровій КТ з ангіографією гілок ЛА. Цей метод забезпечує оцінку змін у гілках ЛА різного діаметра, паренхімі легень, дозволяє достатньо аргументовано відрізнити ХТЕЛГ від ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії (ІЛАГ), допомагає встановити рідкісні причини ЛГ, зокрема аномалії легневих артерій або вен, агенезію ЛА. КТ-ангіографія показує організовані й ендотелізовані внутрішньопросвітні тромби, місця оклюзій і ампутацій судин, наявність перетяжок і внутрішніх перемичок у гілках системи ЛА. Цей метод забезпечує хірурга «дорожньою мапою» для планування принципової можливості операції, передбачення приблизних труднощів її виконання, прогнозування ймовірного результату втручання. Не дивно, що провідний хірург у цій галузі у Великій Британії D. Jenkins вважає можливим оперувати лише на підставі якісно виконаної КТ-ангіографії [13].

У нашому досвіді КТ-ангіографія гілок ЛА часто виявлялася чутливішою, ніж ангіопульмонографія, щодо виявлення тромботичного матеріалу як у головних гілках, так і, особливо, нижче від сегментарного рівня. Поєднання таких якостей, як безпечність, швидкість виконання, точність і економічність разом із дедалі ширшою доступністю і постійним удосконаленням обладнання за рахунок збільшення кількості зрізів дозволяє вважати КТ-ангіографію методом діагностики першої лінії, а ангіопульмонографію проводити лише в потенційних кандидатів для операції.

Ангіографія ЛА була й сьогодні залишається золотим стандартом оцінки судин малого кола кровообігу при ХТЕЛГ, а разом із КПС – основним мірилом операбельності пацієнта. Завданням методу є встановити величину, точну локалізацію і доступність тромбо-фібротичного матеріалу для хірургічних маніпуляцій. За їхньою діагностичною цінністю ми розміщуємо ангіографічні симптоми в такому порядку: звуження головної гілки ЛА, обструкція часткових або сегментарних артерій, різкий перепад діаметра артерії, надмірно звивистий хід артерій, артерії ексцентрично стенозовані, локальні стенози сегментарних гілок ЛА, які нагадують перемички.

Інтерпретація КТ-ангіограм, як і даних ангіопульмонографії, не завжди буває однозначною, особливо у випадку дистальної локалізації ураження гілок ЛА. Для нейтралізації суб'єктивного фактора ми практикуємо згідно з нашою концепцією «ХТЕЛГ team» їх незалежну оцінку двома спеціалістами – радіологом і кардіохірургом, кожен з яких заздалегідь не повідомлений про думку іншого. Остаточне рішення виносимо після спільного перегляду КТ-ангіографії кількома спеціалістами на великому екрані згідно з розробленим алгоритмом. У випадку сумнівів додатково залучали думку закордонних спеціалістів.

Нам, як і іншим, доводилося в минулому помилятися при трактуванні даних ангіопульмонографії і КТ-ангіографії, як у бік псевдопозитивно-

го, так і псевдонегативного діагнозу. Старі, фіброзно трансформовані, повністю інкорпоровані в стінку ЛА тромби особливо на рівні сегментарних артерій і дистальніше можуть виявитися недосяжними для візуалізації навіть при КТ-ангіографії. Проте за певними ознаками і при певному досвіді їх вдається відшукати під час операції. Погоджуємося з рекомендаціями 2009 р. у тому, що «навіть в еру сучасних багатозрізових КТ-сканерів немає достатніх підстав вважати, що нормальна КТ-ангіографія повністю заперечує присутність операбельної форми ХТЕЛГ» [1, 30]. Остаточний висновок щодо ХТЕЛГ базуємо на основі сукупності всіх клінічних і рентгенологічних даних. Завжди відчуваємо відповідальність, виносячи остаточний вердикт стосовно природи ЛГ, відкида-

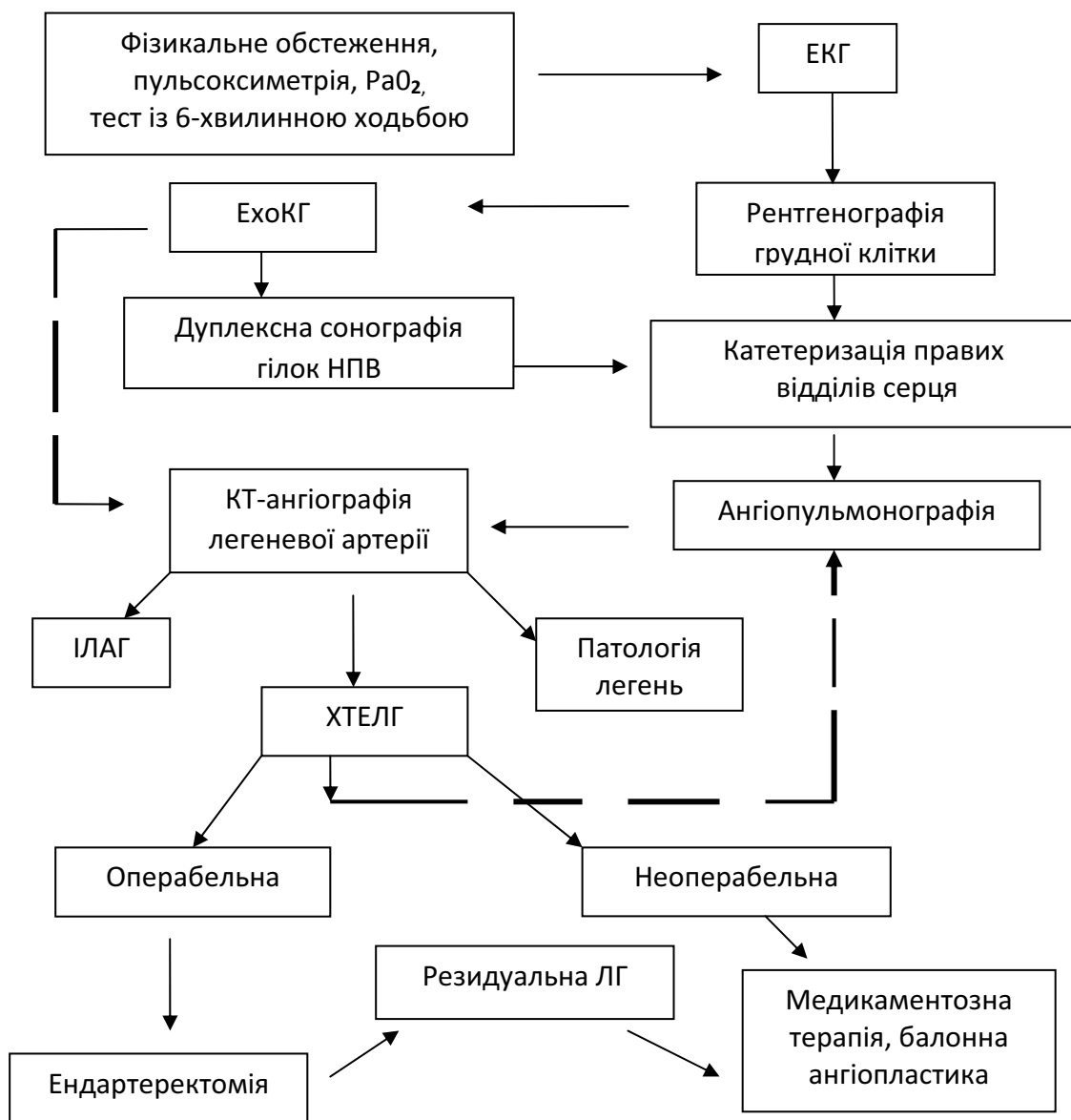


Рис. 1. Діагностико-тактичний алгоритм при хронічній тромбоемболічній легеневій гіпертензії.

ючи ХТЕЛГ чи, навпаки, підтверджуючи її присутність. У випадку сумнівів виходом є консультація в іншому референтному ХТЕЛГ-центрі. Так зробили в одному із випадків – у пацієнта, історія якого ілюструє реальні можливості «ХТЕЛГ team» (рис. 2).

Хворий Г., 42 роки, госпіталізований у клініку Львівського центру серцевої хірургії у 2011 р. зі скаргами на задишку і потребу обмежувати фізичне навантаження. В анамнезі епізод ТЕЛА і флеботромбоз із рецидивними кровохарканнями протягом останнього року. При огляді встановлено 3-тю стадію за класифікацією WHO. При КПС отримано такі показники: середній тиск у ЛА – 59 мм рт. ст., ЛСО – $876 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$, ХОК –

$4,2 \text{ л/хв}$, серцевий індекс – $2,26 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. Проведені КТ-ангіографія і ангіопульмонографія викликали підозри стосовно вродженої відсутності гілок ЛА до правої нижньої частки як причини ЛГ. На цій підставі діагноз ХТЕЛГ був заперечений. Повторно госпіталізований у Львівський кардіохірургічний центр через 3 роки у зв'язку з погіршенням стану і після консультації за кордоном з висновком операбельної ХТЕЛГ. Повторна ангіопульмонографія і КПС не виявили істотних відмінностей порівняно з попередніми даними. Хворому виконали тромбendarтеректомію в умовах штучного кровообігу при глибокій гіпотермії (18°C) і 4 короткотривалих зупинок кровообігу загальною тривалістю 53 хв.

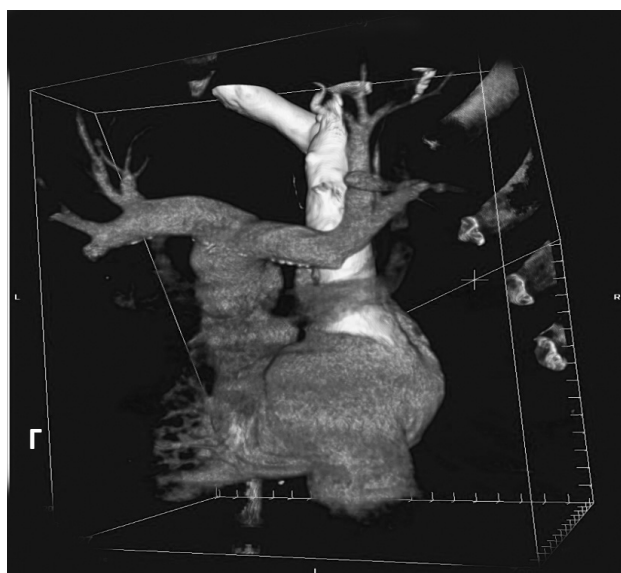
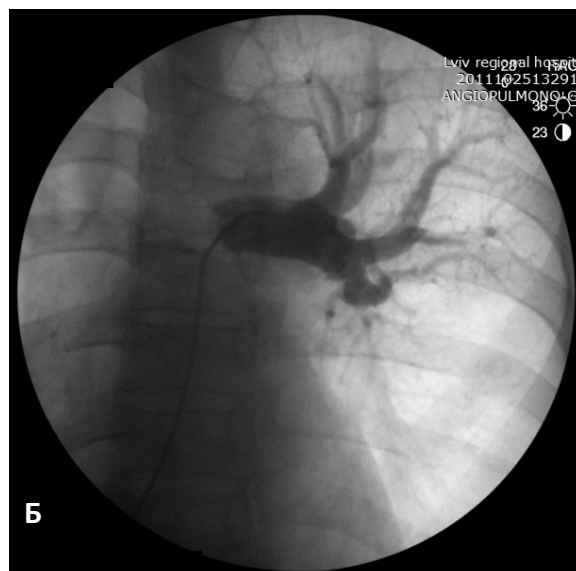


Рис. 2. Ангіопульмонографія правої (А) і лівої (Б) легеневих артерій. В – видалений фібротичний матеріал із розгалужень обох легеневих артерій – III тип за S.W. Jamieson. Г – КТ-реконструкція легеневої артерії, стрілкою показана відсутня гілка до правої нижньої частки (вигляд ззаду).

Тривалість штучного кровообігу – 250 хв, штучної вентиляції легень – 12 год, перебування в палаті інтенсивної терапії – 2,5 доби. Виписаний у задовільному стані на 8-му добу після операції.

Ефект операції забезпечує видалення дрібного фіброзного матеріалу з найбільш дистальних розгалужень ЛА.

ХТЕЛГ – складова постперфузійного легеневого синдрому. Особливу увагу обидва референтних центри приділяють спостереженню за щойно визначеною категорією хворих з так званним постперфузійним легеневим синдромом [14]. Цей новий інтегральний термін охоплює різні підтипи станів, які виникають після перенесеної ТЕЛА, зокрема і ХТЕЛГ, проте не є тотожними ХТЕЛГ, адже в частини з них не виявляють ЛГ у спокої. Деякі з цих хворих скаржаться на задишку і знижену толерантність до фізичного навантаження, що триває роками після епізоду ТЕЛА. У частини знаходять неповну реканалізацію тромбу, і лише у 0,5–4 % розвивається ХТЕЛГ [8]. Для окреслення всієї різноманітної групи хворих запропоновано вживати патогенетично обґрунтований термін постперфузійного легеневого синдрому за аналогією з процесами реканалізації, які відбуваються при флеботромбозі з наступним розвитком посттромбофлебітичного синдрому.

Така категорія хворих – з морфологією і клінікою як при ХТЕЛГ, проте без ЛГ, знайома кардіохірургам. Автори називали таку патологію не ХТЕЛГ, а хронічне тромбоемболічне захворювання легень [9]. Причинами хвороби вважають зростання мертвого простору вентиляції. У таких хворих тиск у ЛА – нормальний у спокої – зростає лише при навантаженні через пригніченість механізмів, які забезпечують адаптацію легеневого русла до зростання серцевого викиду. Хоча роль операції в цих хворих ще до кінця не визначена, їх можна оперувати на тій підставі, що вони перебувають на ранній і більш придатній для повного одужання стадії ХТЕЛГ [13].

На перший погляд, ідея операції у хворих без ЛГ виглядає незрозумілою, оскільки її основна мета полягає саме в її ліквідації. Теоретичну базу ендартеректомії для цієї категорії хворих бачать у спробі зменшення мертвого простору вентиляції для запобігання прогресуванню ЛГ [28]. З іншого боку, саме в цих хворих вочевидь можна сподіватися на ідеальні результати й легкий перебіг операції. Уже підтверджена клінічна ефективність операції в таких хворих у вигляді поліпшення якості життя і зменшення симптомів [9]. Не виключено, що в майбутньому в поле зору нашої «ХТЕЛГ team» потраплять також пацієнти, які перенесли COVID-19. Такий сценарій можливий з огляду на підвищену частоту венозного тромбоемболізму,

яку реєструють у інфікованих хворих на підставі скринінгу вен нижніх кінцівок і яка становить від 1,1 % для пацієнтів у загальних палатах до 69 % для хворих у палатах інтенсивної терапії [25].

Ще однією групою виклику і предметом дебатов у межах «ХТЕЛГ team» є пацієнти з одностороннім характером ураження ЛА. Раніше вважалося, що ХТЕЛГ обов'язково уражає обидві ЛА, а у випадку односторонньої локалізації слід запідозрити саркому ЛА, артеріт Такаюсу, рак або фіброзний медіастиніт [6, 14]. Тривимірну КТ-ангіографію використовують для відмежування із вродженими аномаліями ЛА [12].

Особливістю хворих з одностороннім ураженням ЛА є виражена постобструкційна артеріопатія дистальніше від місця тромботичної обтурації, яка підтримує залишкову ЛГ, незважаючи на адекватно проведену операцію [19]. Такі хворі схильні до тромбозу хірургічно відкритих артерій унаслідок конкурентного кровоплину з боку надмірного розвинутих бронхіальних артерій і гіршої реперфузії через ЛА. Вважають, що цей негативний вплив можна зменшити, якщо збільшити діаметр ЛА після завершення ендартеректомії латкою з автоперикарда [19]. Деякі центри розглядають емболізацію бронхіальних артерій до реперфузованої ділянки легень. Але все вказує на те, що ендартеректомія показана до розвитку постобструкційної артеріопатії.

Показання до операції при ХТЕЛГ. Сформульовані доволі давно. Першу операцію тромбendarтеректомії ми виконали в 1987 р. і орієнтувалися на тодішні рекомендації Американської колегії торакальних лікарів. Рішення про операцію визначають 4 базові критерії відбору: 1) хворий перебуває в III або IV функціональному класі (ФК) за класифікацією NYHA; 2) локалізація тромботичного ураження доступна для хірургічних маніпуляцій; 3) доопераційний ЛСО перевищує $300 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$; 4) відсутня тяжка супутня патологія (рис. 3). Ці показання залишаються актуальними й сьогодні, проте з певними поправками і уточненнями. Зокрема, якщо раніше для виправдання ризиків хірургічного лікування хворий повинен був перебувати в тяжкому чи дуже тяжкому стані, то тепер підлягають операції пацієнти не лише з IV і III ФК, а і з II ФК за NYHA, що відображає досягнутий прогрес у техніці виконання легеневої ендартеректомії.

Похилий вік теж перестав бути протипоказанням до операції, найстарший наш пацієнт успішно прооперований у віці 80 років. Також не є протипоказанням до операції коморбідні стани, щоправда лише кардіальні й такі, які одночасно можна адекватно скорегувати протягом легеневої ендартеректомії. Ми виконали одночасно з ендартерек-

томією аортокоронарне шунтування у двох хворих, ушивання вторинного дефекту міжпередсердної перегородки ще у двох. Частка таких симультанних операцій може сягати 10,2 % усіх легеневих ендартеректомій [30], що становить значну групу хворих, якою не можна нехтувати. Присутність додаткового захворювання серця не повинна утримувати хірурга від ендартеректомії.

Класифікація ХТЕЛГ. На підставі інтраопераційних характеристик тромбо-фібротичного матеріалу S.W. Jamieson запропонував виділяти 4 анатомічні типи ХТЕЛГ [31] (рис. 4). Ця класифікація дозволяє передбачити ступінь регресу ЛГ після ендартеректомії, тобто результат операції залежно від типу й локалізації перекриття легневих судин.

Тип I ХТЕЛГ характеризує свіжий тромб, який виступає у просвіті стовбура та/або головних гілок ЛА, і старий організований тромб з фіброзними щільними розгалуженнями в сегментарні та субсегментарні артерії у стовбурі та/або головних гілках ЛА. Для II типу ХТЕЛГ властиві відсутність свіжих тромботичних мас і наявність лише організованого щільного тромбу, який починається з головних гілок і поширюється на сегментарні та субсегментарні розгалуження. Тип III ХТЕЛГ становить так звану дистальну форму ХТЕЛГ, яка полягає в розміщенні тромбів у сегментарних і субсегментарних артеріях. Нарешті, IV анатомічний тип ХТЕЛГ описується як ІЛАГ. При цій формі теж вдається усунути потовщення інтими та поля фіброзу, які виникають у головних ЛА і мають стенозуювальний ефект, однак це не усуває

високого легеневого опору, причина якого міститься в дистальних ЛА.

Ця класифікація послужила взірцем для новітньої хірургічної класифікації, яку розробили в тій же клініці в Сан-Дієго (США) спеціально для дистального ураження ЛА [19]. Типи замінили на хірургічні – від 0 до 4, які проте збігаються з анатомічними типами за S.W. Jamieson. Вищий рівень означає щораз дрібнішу судину і щораз більшу складність операції. Така класифікація на відміну від попередньої дозволяє фіксувати тип ураження для правої і лівої легені окремо, що може в перспективі стати базою для різного лікувального підходу для кожної легені в одного й того самого пацієнта.

Операбельність пацієнта із ХТЕЛГ є чи не найскладнішим завданням, яке має вирішувати спільно вся команда. Операбельність безпосередньо пов'язана з розглядом і зіставленням факторів, які є предикторами бажаної гемодинамічної відповіді і тих, які провіщують несприятливий вихід операції. Складовими успіху при планованій тромбendarтеректомії вважаємо дотримання таких умов: перенесена ТЕЛА в анамнезі, анамнестично тривалий інтервал між першим епізодом ТЕЛА і розвитком ХТЕЛГ, тромботичний матеріал локалізується в головних гілках ЛА, тяжкість клінічного стану відповідає знайденим ангіографічним даним, тромботичний матеріал є щільним за консистенцією, існує відповідність між величинами ЛГ і ЛСО, відсутня або незначно присутня дистальна легенева артеріопатія, немає системної або надсистемної ЛГ.

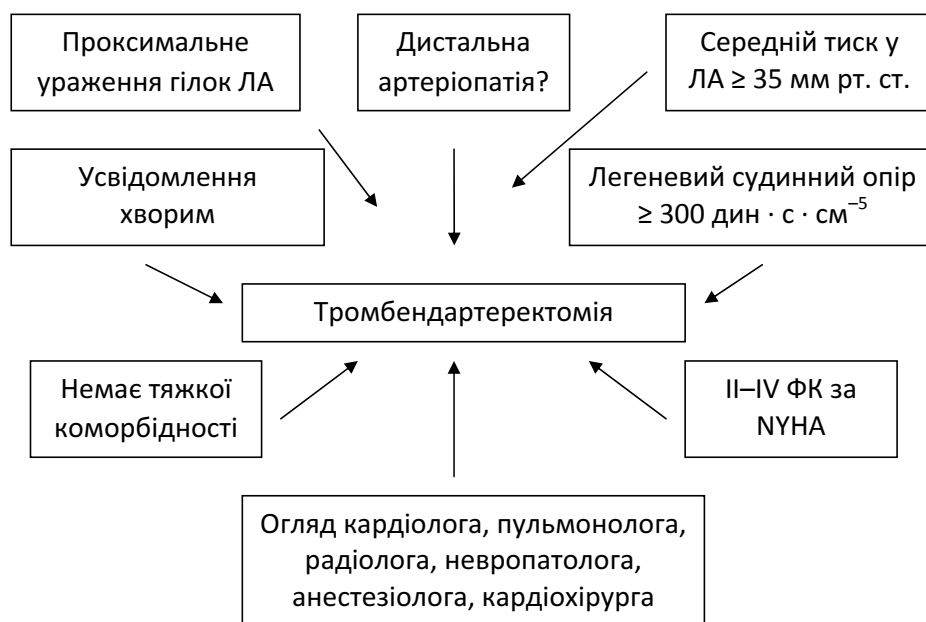


Рис. 3. Показання до легеневої тромбendarтеректомії.

Особливі побоювання викликають хворі з дистальним ураженням гілок ЛА, яких із однаковим успіхом можна віднести до IV типу ХТЕЛГ за класифікацією S.W. Jamieson, при якій операція не до кінця прогнозована, але можлива, і до ІЛАГ із вторинним тромбозом – категорії абсолютно неоперабельної.

Ще однією важливою ознакою ХТЕЛГ, іншою, ніж дистальна локалізація тромботичних мас, є артеріопатія дрібних легеневих судин. Ця характеристика погано піддається передопераційній калькуляції. Часткове уявлення про неї може скласти величина ЛСО. Дуже висока – понад 1000 дин · с · см⁻⁵ – величина ЛСО служить пересторогою стосовно відсутнього внеску в наявну ЛГ дистальної артеріопатії, яка є зоною суто медикаментозного впливу [7]. Переконаливо виявити останню при ангіографії не вдається. За умови такої підозри пропонують складніші візуалізаційні техніки у вигляді ангіоскопії або ультрашвидкої КТ [24, 33].

Питанням великої практичної ваги є з'ясування допустимих меж ЛСО до операції. Якщо нижня межа ЛСО – понад 300 дин · с · см⁻⁵ – визначена і входить у показання до виконання ендартеректомії, то верхня межа цього показника, при якій операція ще можлива, хоча й ризикована, потребує уточнення. Важливість визначення верхньої межі ЛСО підкреслює факт наявної майже прямої залежності між передопераційним ЛСО і летальністю [7]. Аналіз бази даних понад 450 ендартеректомій, які виконано у Великій Британії, показав у 5 разів вищу летальність у пацієнтів із ЛСО понад 1200 дин · с · см⁻⁵, порівняно з тими, в яких цей показник був нижче ніж 900 дин · с · см⁻⁵ [13, 32]. Щоправда останніми роками на тлі досягнутого прогресу в забезпеченні операції навіть при ЛСО понад 1500 дин · с · см⁻⁵ вдається отримати блискучі результати [13, 19]. У таких хворих при плануванні операції слід дотримуватися кореляції між ЛСО й обсягом обтуруючого матеріалу. Якщо високому тиску в ЛА і підвищеному ЛСО відпові-

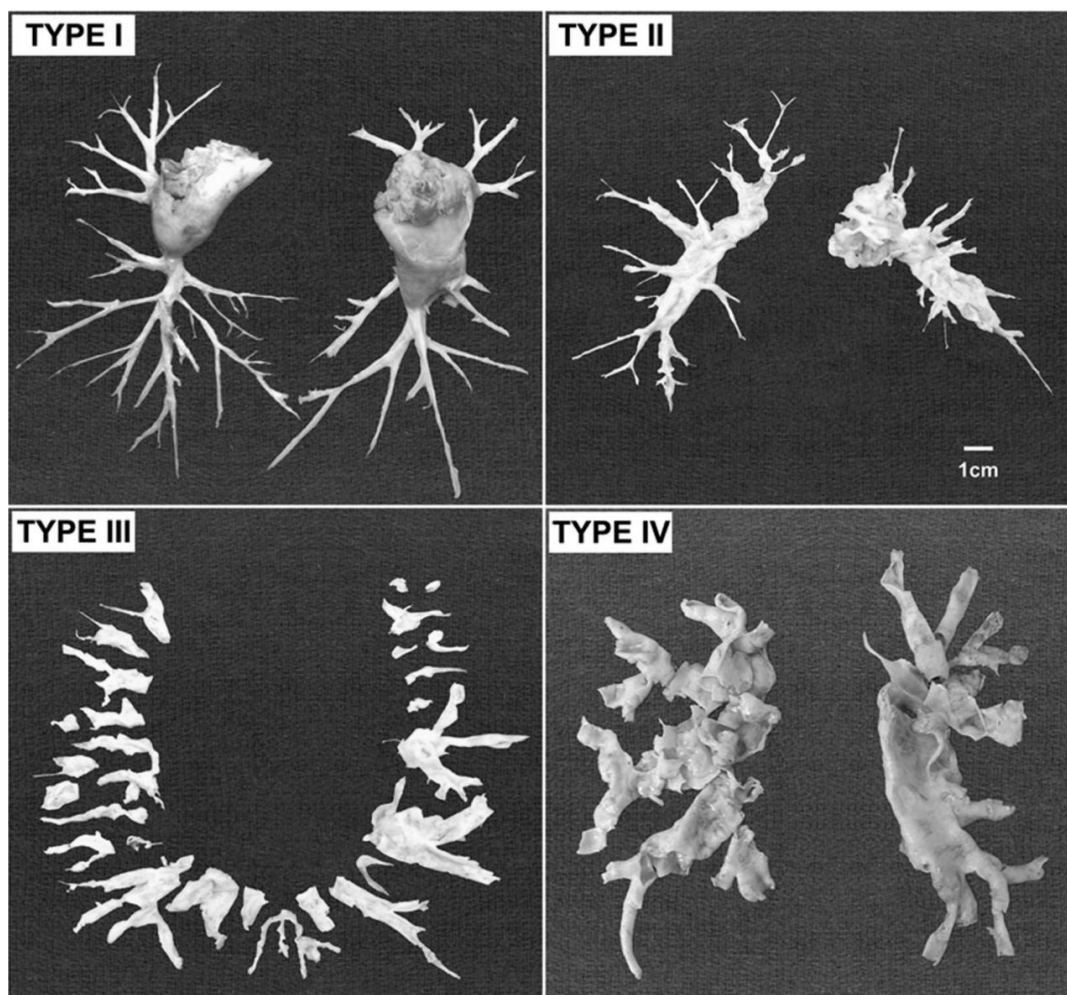


Рис. 4. Інтраопераційна анатомічна класифікація хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії за S.W. Jamieson.

дає тромботичне ураження лише окремих сегментарних судин, то такі показники, скоріше за все, зумовлені дистальною артеріопатією або взагалі пов'язані з іншим захворюванням, наприклад із невстановленою ІЛАГ.

Незважаючи на вирішальну роль кардіохірурга в оцінці операбельності, це не є його виключною прерогативою. І навпаки – кардіологи, пульмонологи та інші дотичні до ХТЕЛГ спеціалісти не можуть віддавати перевагу іншим лікувальним методам – медикаментозному лікуванню чи балонній дилатації на свій розсуд і без участі кардіохірурга.

До розгляду категорії операбельності завжди залучаємо анестезіолога і перфузіолога, роль яких при цій операції значно перевищує їхню участь у стандартних операціях. Обов'язковою складовою ендартеректомії є застосування глибокої гіпотермії та кількох короткотривалих епізодів повної зупинки кровообігу, що вимагає дбайливого дотримання протоколів анестезії та перфузії стосовно температурного режиму, часу реперфузії, захисту головного мозку і профілактики правощлуночкової недостатності. Вимоги до анестезіологічної і перфузійної служби зростають при потребі симультанних операцій. Окремому обговоренню підлягають корекція

притаманного ЛГ компенсаторного еритроцитозу, можливості застосування чи відмова від переливання крові, (як це було в деяких наших хворих через релігійні переконання), проведення ультрафільтрації.

Хірургічне лікування ХТЕЛГ. Операцію легеневої тромбендартеректомії виконуємо зі середньої стернотомії за класичним протоколом, який описаний клінікою Сан-Дієго (США) [32]. Після підключення штучного кровообігу хворого охолоджуємо до 18 °С. При цій температурі повністю зупиняємо кровообіг на 15–20 хв, що забезпечує «сухе» операційне поле, яке необхідне для маніпуляцій у просвіті ЛА. Основним технічним моментом є пошук шару для ендартеректомії, що вимагає відповідних інструментів. Залежно від глибини залягання тромбо-фібротичного матеріалу і його щільності дезоблітерація легневих гілок з одного боку переважно триває 20–30 хв. Відтак відновлюємо кровообіг на 10–15 хв і знову його спиняємо для продовження операції з другого боку. Тривалість одного епізоду повної зупинки кровообігу намагаємося не перевищувати понад 15 хв. Кількість таких епізодів залежить від часу, необхідного для адекватного відновлення прохідності всіх гілок ЛА.

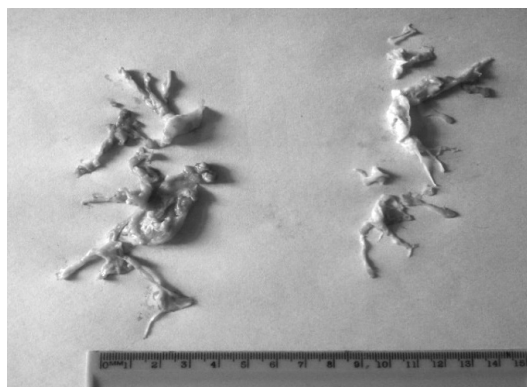
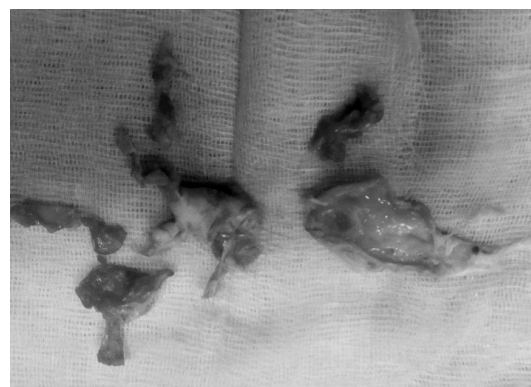
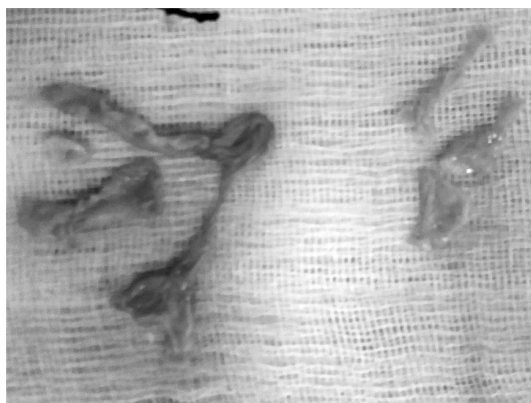


Рис. 5. Різні анатомічні типи видаленого тромботичного матеріалу: А – тип III; Б – права легеня – тип II, ліва легеня – тип III; В – права легеня – тип II, ліва легеня – тип III; Г – тип III з обох боків.

Основною хірургічною новацією останніх років стало розширення меж операції в дистальному напрямку, що достовірно вплинуло на зростання кількості операцій [6]. Хірурги не тільки опанували маніпуляції на ЛА 3-го і 4-го порядку, а й основним контингентом оперованих стали хворі з ІV типом за S.W. Jamieson, частка яких зросла до 39,4 % [32]. Для нас звичайним явищем стала відсутність видимих тромботичних мас у просвіті ЛА, водночас ендартеректомію починаємо з рівня сегментарних артерій, які візуально виглядають не ураженими. Причому обструкційне ураження на обох сторонах часто належить до різних морфологічних типів (рис. 5). Проведення маніпуляцій на сегментарних артеріях є умовою сертифікації центру як референтного.

Операції при дистальному ураженні ЛА все ж межують з її нерадикальністю. У таких випадках після ендартеректомії залишається резидуальна гіпертензія, яка може викликати реперфузійний набряк легень і гостру правощлуночкову недостатність. Певну допомогу при цих загрозливих станах надає екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО) в режимі вено-венозної або вено-артеріальної перфузії. ЕКМО стає обов'язковим елементом оснащення клінік, які практикують легеневу ендартеректомію [13, 19].

Для профілактики рецидивів ТЕЛА в більшості випадків рекомендуємо довічний прийом антикоагулянтів. Більшість ХТЕЛГ-центрів відмовилися від обов'язкової імплантації қава-фільтрів перед операцією, що свого часу було традицією у провідному світовому ХТЕЛГ-центрі в Сан-Дієго [11]. Згідно з Європейським реєстром ХТЕЛГ не встановлено здовження терміну виживання хворих після операції від қава-фільтрів [21]. Так само більшість не підтримує ідею корегувати присутню при ХТЕЛГ трикуспідальну недостатність, оскільки остання зменшується одразу зі зниженням ступеня ЛГ за умови вдалої операції.

Результати хірургічного лікування ХТЕЛГ як безпосередні, так і віддалені загалом добрі. Нині рівень летальності в європейських ХТЕЛГ-

центрах знизився з іще недавніх 10–15 % до сьогоднішніх 4,7 % у середньому [21]. Зі збільшенням кількості операцій до 100 в рік в окремих провідних центрах летальність зменшилася до 2 % [19, 37]. Згідно з Європейським реєстром ХТЕЛГ 3-річне виживання хворих становить 90 % серед оперованих проти 70 % у тих, кому операцію не виконували [24, 34]. Національний реєстр ХТЕЛГ у Великобританії на великій когорті хворих продемонстрував виживання протягом 10 років на рівні 72 % [13]. Причинами незадовільних результатів операції є коморбідні стани і резидуальна ЛГ, зумовлена, зокрема, дистальним розміщенням фіброзного матеріалу і нерадикальністю операції. Лікувальними опціями для таких хворих є балонна ангіопластика ЛА і повторна операція. У частини відібраних хворих з високим ризиком на підставі висновку «ХТЕЛГ team» розглядається доцільність новітнього гібридного підходу у вигляді комбінації ендартеректомії на одному боці та балонної дилатації на іншому боці, де відсутні умови для операції [33].

ВИСНОВКИ

1. Хворих з підозрою на хронічну тромбоемболічну легеневу гіпертензію слід скерувати в референтний експертний центр для підтвердження діагнозу захворювання і визначення доцільності хірургічного лікування.

2. Золотим стандартом діагностики хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії залишається ангіопульмонографія з одночасним вимірюванням тиску в правих відділах серця.

3. Найефективнішим методом лікування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії є тромбendarтеректомія з легеневи артерій, яка дозволяє радикально відновити прохідність легеневи артерій, знизити тиск у малому колі кровообігу, навіть при крайньому ступені гіпертензії, поліпшити газообмін і зменшити розміри правого шлуночка.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Л.К., Ю.С.; огляд літератури – Г.Р., І.Ж., Л.С., збір матеріалу – І.Ж., Л.С., І.П., Д.Б., А.Ш., С.Л., Ю.І.; написання статті – Л.К.; опис клінічного випадку – Л.В.; написання коментарів – П.Б.; редагування тексту – Ю.С., Г.Р., Л.В., Ю.І.

Література

1. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension: A Report of the American college of cardiology foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association: Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association // *Circulation*.– 2009.– Vol. 119 (16).– P. 2250–2294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
2. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism // *Chest*.– 2006.– Vol. 130.– P. 172–175. doi: 10.1378/chest.130.1.172.
3. Benotti J.R., Ockene I.S., Alpert J.S., Dalen J.E. The clinical profile of unresolved pulmonary embolism // *Chest*.– 1983.– Vol. 84.– P. 669–678. doi: 10.1378/chest.84.6.669.
4. Czurzyński M., Kurzyńska M., Kopeć G. et al. A Statement the Polish cardiac society working group on pulmonary hypertension on screening for CTEPH patients after acute pulmonary embolism // *Kardiol. Pol.*– 2017.– Vol. 75 (6).– P. 620–627. doi: 10.5603/KP.2017.0110.
5. Couden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Proc. Am. Thorac. Soc.*– 2006.– Vol. 3.– P. 577–583. doi: 10.1513/pats.200605-119LR.
6. D'Armini A.M., Morsolini M., Mattiucci G. et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *JTCVS*.– 2014.– Vol. 148.– P. 1005–1011. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.052.
7. Darvelle P., Fadel E., Musot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2004.– Vol. 23.– P. 637–648. doi: 10.1183/09031936.04.00079704.
8. Dentali F., Donadini M., Gianni M. et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism // *Thromb. Res.*– 2009.– Vol. 124.– P. 256–258. doi: 10.1016/j.thromres.2009.01.003.
9. De Perrot M., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: do we need a new definition? // *Eur. Respir. J.*– 2014.– Vol. 44.– P. 1401–1403. doi: 10.1183/09031936.00177514.
10. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 345.– P. 1465–1472. doi: 10.1056/NEJMra010902.
11. Guérin L., Couturaud F., Parent F. et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism // *Thromb. Haemost.*– 2014.– Vol. 112.– P. 598–605. doi: 10.1160/TH13-07-0538.
12. Hoeper M.M., Barbera J.A., Channick R.N. et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54 (Suppl. 1).– P. 85–96. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.008.
13. Jenkins D., Madani M., Fadel E. et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. Rev.*– 2017.– Vol. 26.– P. 160111. doi: 10.1183/16000617.0111-2016.
14. Klok F.A., van der Hulle T., Exter P.L. et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism // *Blood Reviews*.– 2014.– Vol. 28 (6).– P. 221–226. doi: 10.1016/j.blre.2014.07.003.
15. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P., Heyning F. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism // *Haematologica*.– 2010.– Vol. 95.– P. 970–975. doi: 10.3324/haematol.2009.018960.
16. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany // *Heart Lung*.– 2020.– May 18.
17. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D., Yuan J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding // *Eur. Respir. J.*– 2013.– Vol. 41.– P. 462–468. doi: 10.1183/09031936.00049312.
18. Madani M., Mayer E., Fadel E., Jenkins D. Pulmonary endarterectomy. Patient selection, technical challenges, and outcomes // *Ann. Am. Thorac. Soc.*– 2016.– Vol. 13 (Suppl. 3).– P. 240–247. doi: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS.
19. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry // *JTCVS*.– 2011.– Vol. 141.– P. 702–710. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
20. Miniati M., Monti S., Bottai M. et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism // *Medicine (Baltimore)*.– 2006.– Vol. 85.– P. 253–262. doi: 10.1097/01.md.0000236952.87590.c8.
21. Naohiko N., Takeshi N., Tetsuhiro Y. et al. Angioscopic observation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty // *J. Cardiovasc. Med.*– 2016.– Vol. 17.– P. e129–e131.
22. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // *New Engl. J. Med.*– 2004.– Vol. 350.– P. 2257–2264. doi: 10.1056/NEJMoa032274.
23. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // *Circulation*.– 2011.– Vol. 124.– P. 1973–1981. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
24. Pilato E., Manzo R., Comentale G. Pulmonary embolism and Sars-Cov-2 infection: a new indication for surgical pulmonary endarterectomy? // *Heart Lung*.– 2020.– Vol. 49 (4).– P. 352. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.05.007.
25. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H. et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis // *Circulation*.– 1999.– Vol. 99.– P. 1325–1330. doi: 10.1161/01.CIR.99.10.1325.
26. Surie S., Gibson N.S., Gerdes V.E. et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism // *Thromb. Res.*– 2010.– Vol. 125.– P. e202–e205. doi: 10.1016/j.thromres.2009.12.016.
27. Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D. et al. Outcome of

- pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease // *Eur. Respirat. J.*– 2014.– Vol. 44.– P. 1635–1645. doi: 10.1183/09031936.00050114.
28. Tanabe N., Sugiura T., Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Respiratory Investigation.*– 2013.– Vol. 51 (3).– P. 134–146. doi: 10.1016/j.resinv.2013.02.005.
 29. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M.M. Hoeper, M. Humbert et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.*– 2009.– Vol. 30 (20).– P. 2493–2537. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
 30. Thistlethwaite P., Auger W.R., Madani M.M. et al. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome // *Ann. Thorac. Surg.*– 2001.– Vol. 1.– P. 13–18. doi: 10.1016/S0003-4975(01)02686-8.
 31. Thistlethwaite P.A., Mo M., Madani M.M. et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy // *JTCVS.*– 2002.– Vol. 124.– P. 1203–1211. doi: 10.1067/mtc.2002.127313.
 32. Wiedenroth C.B., Liebetau C., Breithecker A. et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *J. Heart Lung Transplant.*– 2016.– Vol. 35.– P. 591–596. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.030.
 33. Wieteska M., Biederman A., Kurzyna M. et al. Outcome of Medically Versus Surgically Treated Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*– 2016.– Vol. 22 (1).– P. 92–99. doi: 10.1177/1076029614536604.

Роль heart team в диагностике и лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Л.В. Кулик¹, Ю.Н. Сиренко², А.Д. Радченко², Л.И. Васильева³, И.А. Живило², Л.Я. Соловей⁴, И.С. Процик⁴, Д.М. Бешлей⁴, А.А. Шнайдрок⁴, С.В. Лищенко⁴, Ю.А. Иванив¹, П.С. Бодак⁴

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

³ Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, Днепр

⁴ Львовская областная клиническая больница

Цель работы – ознакомить врачей с алгоритмом функционирования концепции heart team в диагностике и хирургическом лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) в Украине. Концепция «ХТЭЛГ team» означает мультидисциплинарный подход к диагностике, а затем к хирургическому лечению ХТЭЛГ с участием радиолога, пульмонолога, кардиолога, функционального диагноста, гематолога, невропатолога и кардиохирурга. Учитывая редкость заболевания, необходимость применения высокотехнологичных диагностических средств, в частности КТ-ангиографии и ангиопульмонографии, трудности в оценке операбельности больных и техническую требовательность операций, больные с ХТЭЛГ подлежат концентрации в так называемых референтных центрах. В рамках концепции ХТЭЛГ team разработаны конкретные протоколы и «дорожные карты» как для диагностики, так и для лечения заболевания. Для преодоления субъективного фактора при определении операбельности больного с ХТЭЛГ разработан специальный алгоритм, который авторы иллюстрируют клиническим случаем. Новой задачей референтных центров стало наблюдение за больными с перенесенной тромбоэмболией легочных артерий, подпадающих под недавно разработанное определение – постэмболический легочный синдром. Составляющими нового синдрома предлагают считать ХТЭЛГ и еще одну близкую, но не тождественную ХТЭЛГ патологию, которую назвали хроническое тромбоэмболическое заболевание легких. Лечение выбора при ХТЭЛГ является операция легочной тромбэндартерэктомии. Обязательными элементами хирургического протокола является создание «сухого» операционного поля за счет временных полных остановок кровообращения в условиях глубокой – до 18 °С – гипотермии. Достижением последних лет стали операции при дистальном поражении легочных артерий. Успех операции зависит от анатомического типа поражения, степени дистальной артериопатии, радикальности вмешательства, а также коморбидных факторов. Непосредственные и отдаленные результаты операции оценивают как хорошие и очень хорошие. Отдаленная послеоперационная выживаемость ощутимо выше, чем при медикаментозном лечении.

Выводы. Больных с подозрением на ХТЭЛГ следует направить в референтный экспертный центр для подтверждения диагноза и определения операбельности. Стандартом диагностики ХТЭЛГ является ангиопульмонография с одновременным измерением давления в правых отделах сердца, а стандартом лечения – эндартерэктомия из легочных артерий.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, диагностика, операбельность, легочная тромбэндартерэктомия.

The role of the heart team in the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

L.V. Kulyk¹, Yu.M. Sirenko², G.D. Radchenko², L.I. Vasylyeva³, I.O. Zhyvylo², L.Ya. Solovey⁴, I.S. Protsyk⁴, D.M. Beshley⁴, A.A. Schnaydruk⁴, S.V. Lishchenko⁴, Yu.A. Ivaniv¹, P.S. Bodak⁴

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

⁴ Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

The aim – to present to the medical community the functioning algorithm of the heart team concept in the diagnosis and surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in Ukraine. The concept of the CTEPH team implies a multi-disciplinary approach to the diagnosis and, consequently, surgical treatment of CTEPH with the participation of a radiologist, a pulmonologist, a cardiologist, a hematologist, a neurologist, and a cardiac surgeon. Considering the low incidence of the disease, the need for high-tech diagnostic tools, including CT angiography and angiopulmonography, as well as challenges of evaluating the operability of patients and the technical complexity of operations, patients with CTEPH are get together in the so-called reference centers. Within the framework of the CTEPH team concept, specific protocols and «road maps» have been developed for both diagnosis and treatment of the disease. In order to eliminate subjectivity in determining the operability of a patient with CTEPH, a special algorithm has been developed, which is applied to a clinical case for illustration. Monitoring patients with pulmonary embolism who are qualified for a newly coined definition – postembolic pulmonary syndrome, has become a new task of the reference centers. The new syndrome is suggested to include CTEPH, as well as a similar, but not identical pathological condition, named chronic thromboembolic lung disease. The treatment of choice for CTEPH is pulmonary thrombendarterectomy. Mandatory elements of the surgical protocol include the creation of a «dry» operating field by means of a temporary circulatory arrest under deep hypothermia of 18 °C. Operations for distal lesions of the pulmonary arteries have become a recent achievement. The success of the operation depends on the anatomical type of the lesions, the degree of distal arteriopathy, the extent of the intervention, and the comorbid factors. Immediate and long-term results of the operation are evaluated as good and very good. The long-term survival of patients after surgery is significantly higher than of those who were administered medical treatment.

Conclusions. Patients with suspected CTEPH should be referred to a reference expert center for diagnosis verification and operability determining. The standard diagnosis of CTEPH is angiopulmonography with simultaneous measurement of pressure in the right heart; the standard treatment is pulmonary thrombendarterectomy.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diagnosis, operability, pulmonary thrombendarterectomy.

Функціональний стан лівого шлуночка серця в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST після реваскуляризації міокарда, яка проводилася в різні терміни від початку розвитку симптомів захворювання

М.Ю. Соколов, Ю.В. Кашуба, Ю.М. Соколов

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

Мета роботи – оцінити вплив реваскуляризації міокарда, проведеної хворим із гострим інфарктом міокарда без стійкої елевації сегмента ST (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) у різні терміни від початку симптомів, на стан систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), а також на функціональний клас стенокардії через 12 міс спостереження.

Матеріали і методи. Пацієнти з NSTEMI, які увійшли в дослідження (n=128), були розподілені за часом проведення реваскуляризації (ургентна або планова реваскуляризація), а також за способом реваскуляризації (коронарне стентування або шунтування) на 5 груп, включаючи групу хворих з NSTEMI, яким стентування не проводили. Групу 1 (n=28) становили пацієнти, яким були виконані ургентні коронарорентрикулографія (КВГ) та стентування *ad hoc* у перші 72 год від початку симптомів. До групи 2 (n=61) увійшли пацієнти, яким КВГ і стентування проводили планово через 72 год і більше (до кількох місяців від початку розвитку симптоматики). До групи 3 (n=12) увійшли пацієнти, яким у плановому порядку виконували коронарне шунтування. Група 4 (n=27) складалася з пацієнтів, яким після КВГ реваскуляризацію не проводили (контрольна група). До групи 5 (n=101) увійшли пацієнти вищезначених груп, яким була виконана будь-яка реваскуляризація. Хворим усіх груп була проведена вихідна КВГ, визначено вихідний рівень серцевих тропонінів, проведено ангиографічне та ехокардіографічне дослідження стану ЛШ за стандартними методиками з оцінюванням вихідних показників регіонарної та загальної скоротливості міокарда. За відсутності протипоказань хворим груп 2 і 3 виконували тести з дозованим фізичним навантаженням для встановлення функціонального класу (ФК) стенокардії. Під час короткострокового (перед виписуванням зі стаціонару, через 1 міс та через 3 міс після виписування) і довгострокового (через 6 місяців та через 1 рік) спостережень хворим повторно визначали фракцію викиду (ФВ) ЛШ, оцінювали регіонарну скоротливість ЛШ та ФК стенокардії.

Результати та обговорення. Дані тесту з дозованим фізичним навантаженням показали: якщо до реканалізації стенокардію 0–I ФК не фіксували в жодному випадку, то через 6 міс цей показник становив 70,6 %, а через рік – 73,8 %. Кількість випадків тяжкої стенокардії зменшилася з 43,8 % під час першого обстеження до 7,7 % через 12 міс спостереження. Аналіз показників регіонарної та загальної скоротливості ЛШ виявив статистично значуще поліпшення цих показників у пацієнтів з NSTEMI через 12 міс, як у групі ургентного, так і у групі планового стентування. Кількість нормокінетичних сегментів підвищилася на 10 % (з 84,2 до 94,2 %), а гіпокінетичних – зменшилася більш ніж удвічі (з 16,5 до 6,8 %). ФВ ЛШ за 12 міс спостереження, як у групі ургентного, так і у групі планового стентування, статистично значуще поліпшилася. У контрольній групі, як і в групі шунтування, статистично значущих позитивних змін ФВ ЛШ через 12 міс після NSTEMI не спостерігали.

Висновки. Коронарне стентування, як ургентне, так і планове, у пацієнтів з NSTEMI, за даними річного спостереження, статистично значуще поліпшує функціональні й об'ємні показники ЛШ. Поліпшення цих показників зумовило статистично значуще зменшення ФК стенокардії в пацієнтів з NSTEMI, що своєю чергою покращило якість життя цих хворих.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, коронарорентрикулографія, коронарне стентування, ехокардіографія, скорочувальна здатність міокарда, фракція викиду лівого шлуночка.

Дослідження ефективності різних медикаментозних та інвазивних програм лікування гострих клінічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) у нинішній час залишається актуальним. Завдяки сучасним методам діагностики й лікування вдалося досягти значного підвищення ефективності ведення хворих із гострими формами ІХС і, насамперед, з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI). Поряд з поліпшенням результатів лікування спостерігається зменшення кількості випадків розвитку STEMI у тих країнах, де налагоджена система ефективної реперфузійної терапії. Кількість випадків гострого інфаркту міокарда без стійкої елевації сегмента ST (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI), навпаки, збільшилася [22].

Головною подією, з якої розпочинається розвиток гострих клінічних форм ІХС або гострих коронарних синдромів (ГКС), є різного ступеня деструкція поверхні коронарної атеросклеротичної бляшки з подальшим утворенням тромбу в руслі коронарної артерії [16]. Ключову роль у деструкції ендотелію та інших структур стінки коронарної артерії відіграють процеси запалення, при цьому причини виникнення цих процесів залишаються не до кінця з'ясованими [2]. Активна тромбозитів та їхня агрегація на тромбогенну поверхню ендотелію в зоні його руйнації призводить до подальшого розвитку ГКС [10]. Активовані тромбоцити вивільняють запальні й мітогенні субстанції, які інфільтрують навколишні тканини і зумовлюють важливі властивості ендотелію, зокрема його протеолітичну активність [10]. Водночас клітини неушкодженого ендотелію продовжують вивільняти простагландин і оксид азоту, які гальмують активацію та агрегацію тромбоцитів. Взаємодія цих процесів впливає на об'єм тромбу і тромбоутворення у відповідь на ураження стінки коронарної артерії [10]. Наведена теорія може пояснити, чому тільки невелика кількість бляшок з порушенням ендотелієм спричиняє виражену клінічну симптоматику, тоді як інші деструкції усуваються безсимптомно. Епізодичність активації тромбоцитів, яка підтримується під час транзитних підвищень синтезу тромбоксану, підтверджує концепцію тромбоутворення як динамічного процесу, в якому відбувається низка змін епі-

зодів тромбоутворення та фрагментації тромбів у зоні деструкції. Нарешті, ступінь вираження симптоматики ГКС, зокрема стійкість або нестійкість підйому сегмента ST на ЕКГ, залежить від активності гладеньком'язових клітин ураженої коронарної артерії. Ця активність стимулюється вивільненням вазоконстрикторів та викликає додаткове звуження (спазм) артерії.

Показники смертності, за даними короткострокових спостережень, у хворих з NSTEMI нижчі, ніж у хворих зі STEMI. Однак під час довгострокових спостережень (протягом 1-2 років) показники смертності у хворих обох груп вирівнюються, ймовірно, внаслідок переважання хворих похилого віку, а також унаслідок переважання пацієнтів із супутніми хворобами у групі хворих з NSTEMI [18, 34, 37].

На відміну від хворих зі STEMI, які мають стійку оклюзію, котра призвела до трансмуральної ішемії міокарда в зоні кровопостачання ураженої артерії, при розвитку ГКС з нестійкою елевацією сегмента ST просвіт артерії частково зберігається, що викликає менш тяжку (субендокардіальну) ішемію міокарда без утворення в ньому тяжкого трансмурального некрозу. Якщо перебіг ГКС з нестійкою елевацією сегмента ST супроводжується повторами елевації сегмента ST, цей стан хворого за відсутності адекватного лікування може перейти у STEMI з повною оклюзією епікардіальної артерії. Встановлено, що інтервенційні процедури в пацієнтів з NSTEMI значно ефективніші, ніж медикаментозне лікування [23]. Менш зрозумілим є те, в які терміни (ургентно чи планово) краще проводити інтервенційну діагностичну й лікувальну процедури хворим з NSTEMI. Вирішенню цієї проблеми було присвячено низку рандомізованих досліджень [3, 24, 27, 28, 30, 38, 40]. Найбільшим із них було TIMACS (Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes, n=3031), в якому вивчали результати інтервенційного лікування (перкутанного коронарного втручання, ПКВ) хворим з NSTEMI у перші 24 год від розвитку симптомів порівняно з відкладеною реперфузією, здійсненою через 36 год та більше. Виявлено, що відмінностей між цими групами за показниками первинної смертності, частоти виникнення інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту немає (відношення ризиків (ВР)

0,85; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,68–1,06) [24]. Але було відзначено зменшення на 28 % вторинних показників смертності, частоти виникнення ІМ та рефрактерної ішемії в групі ранньої реперфузії (ВР 0,72; 95 % ДІ 0,48–0,89; $p=0,005$).

Дані наведеного, а також іншого [14] досліджень підтверджують той факт, що питання визначення термінів проведення ПКВ та оптимального способу відновлення просвіту коронарної артерії, яка зумовила розвиток NSTEMI, до кінця не вирішені.

Мета роботи – оцінити вплив ревазуляризації міокарда, проведеної хворим із гострим інфарктом міокарда без стійкої елевації сегмента ST у різні терміни від початку симптомів, на стан систолічної функції лівого шлуночка, а також на функціональний клас стенокардії через 12 міс спостереження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження увійшли 128 хворих з діагнозом NSTEMI, яким була виконана коронарорентрикулографія (КВГ). Окрім КВГ, усім хворим проведені лабораторні аналізи, тести з дозованим фізичним навантаженням (ургентним пацієнтам ці тести не проводили) і трансторакальне ехокардіографічне дослідження з оцінюванням систолічної

функції міокарда та визначенням об'ємних показників лівого шлуночка (ЛШ).

Для аналізу ефективності коронарного стентування залучені в дослідження пацієнти були розділені на групи.

Група 1 (група ургентного стентування, $n=28$) – пацієнти з NSTEMI, госпіталізовані в клініку в ургентному порядку, у яких за даними КВГ виявлено стеноз або оклюзію однієї або кількох коронарних артерій та було виконано коронарне стентування (ургентне стентування *ad hoc* під час проведення ангіографії в перші 72 год від початку розвитку симптомів ГКС) одним або кількома стентами.

Група 2 (група планового стентування, $n=61$) – пацієнти з NSTEMI, госпіталізовані в клініку в плановому порядку, у яких за даними КВГ виявлено ураження коронарних артерій і було проведено планове стентування через три доби та більше від розвитку симптоматики.

Група 3 (група коронарного шунтування, $n=12$) – пацієнти з NSTEMI та ангіографічно дуже складним ураженням коронарних артерій, які були спрямовані в спеціалізовану клініку для проведення планового хірургічного лікування.

Група 4 (контрольна, $n=27$) – пацієнти з NSTEMI, які були госпіталізовані в клініку в ургентному порядку і яким після проведення КВГ коронарне стентування не виконували.

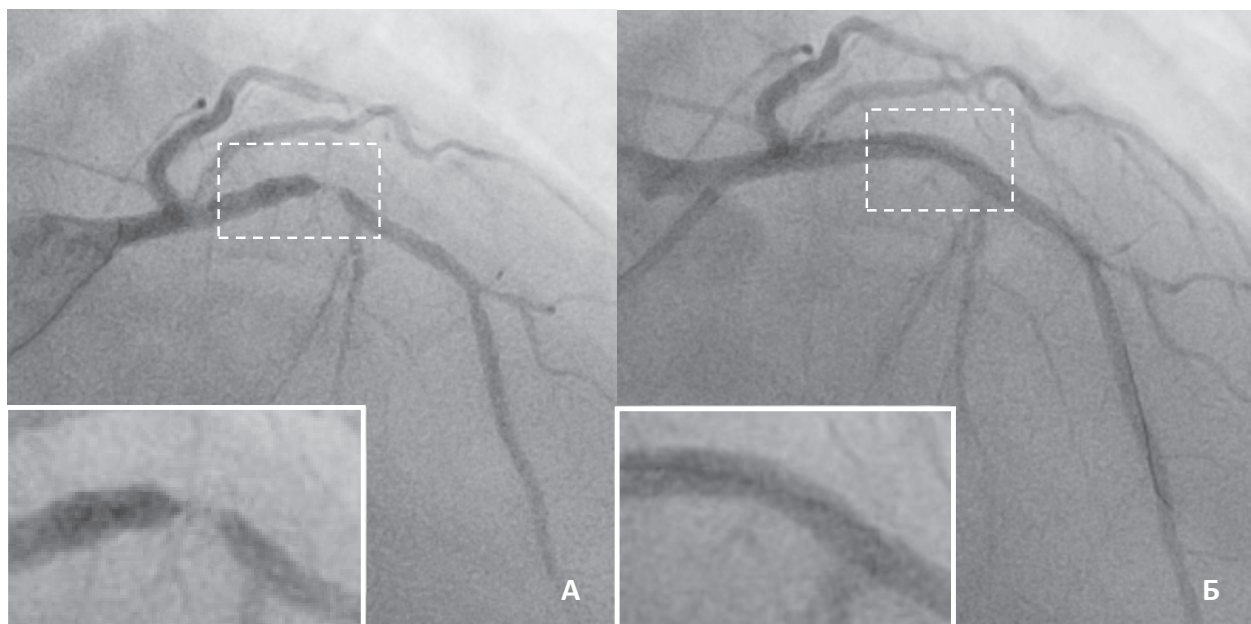


Рис. 1. Коронарограми пацієнта з гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST: А – критичний стеноз у проксимальному відділі передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, з можливим пристінковим тромбоутворенням у місці максимального звуження коронарної артерії, до стентування; Б – повністю відновлений кровоплин в інфарктзалежній артерії після стентування ураженої атеросклерозом ділянки коронарної артерії.

Група 5 (група реваскуляризації, n=101) – загальна група, в яку увійшли пацієнти всіх груп, котрим була проведена реваскуляризація міокарда в будь-який спосіб.

Основними критеріями вилучення з дослідження були: загострення ерозивного гастриту, виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення або така, яка ускладнена рецидивною шлунково-кишковою кровотечею. Вилучали також хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу давністю до 1 міс, з прогресуванням ниркової недостатності, з істотним підвищенням кліренсу креатиніну в плазмі крові, з гіперглікемією (понад 12 ммоль/л) з вираженою

анемією, а також з індивідуальною непереносимістю йодовмісних контрастних речовин.

Усім пацієнтам була виконана діагностична КВГ – інвазивне контрастне дослідження коронарних артерій, проведене під рентгенологічним контролем у спеціально обладнаній катетеризаційній лабораторії. Для контрастного дослідження використовують такі рентгеноконтрастні речовини, як ультравіст (300, 700) та йопромід у різних формах. Рутинно застосовують трансфеморальний або трансрадіальний судинні доступи.

Використання методики КВГ (рис. 1, 2) дозволяє підтвердити діагноз ІХС, виконати оцінку стану коронарного русла, визначити кількість,

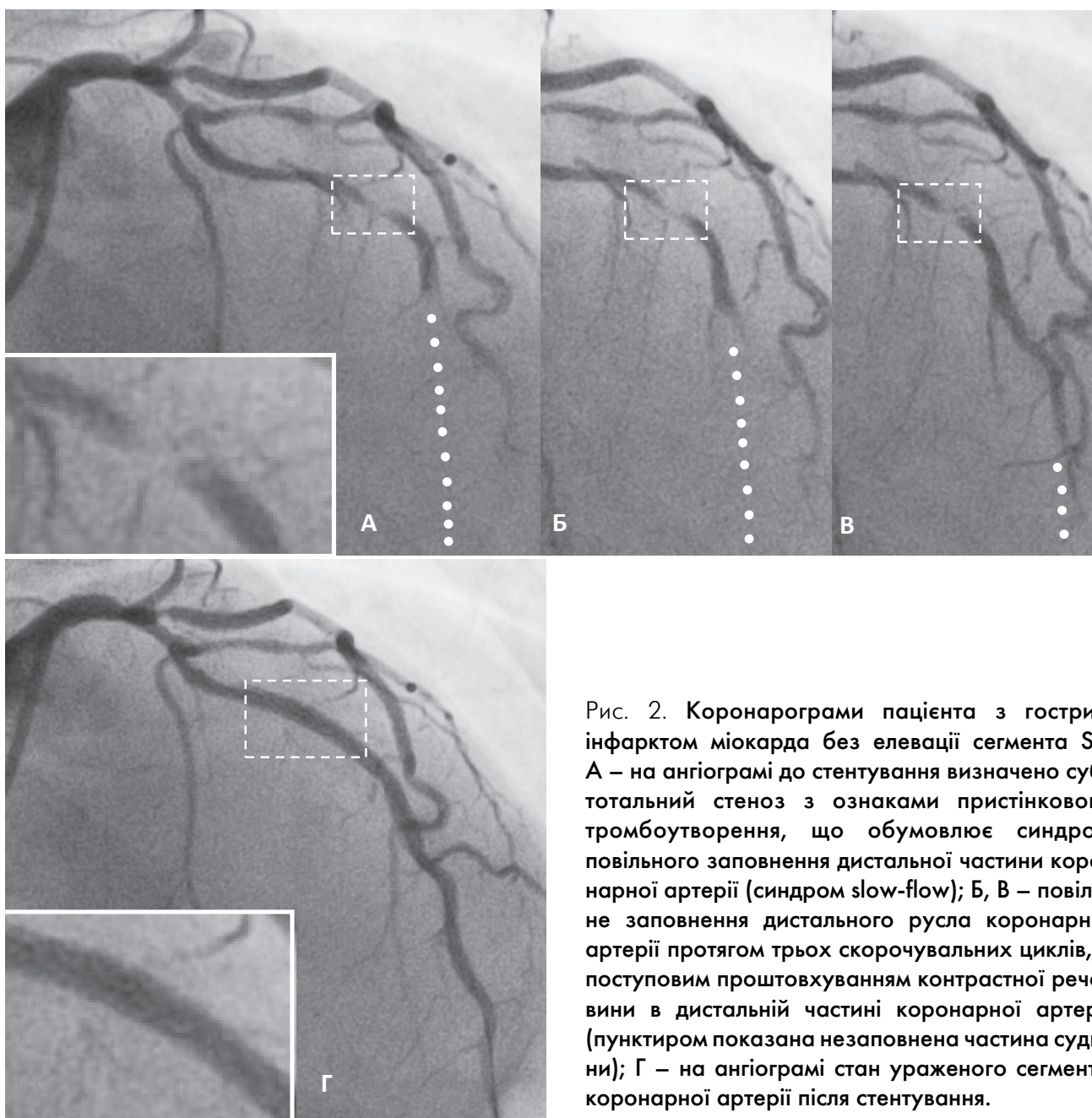


Рис. 2. Коронарограми пацієнта з гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST: А – на ангиограмі до стентування визначено суб-тотальний стеноз з ознаками пристінкового тромбоутворення, що обумовлює синдром повільного заповнення дистальної частини коронарної артерії (синдром slow-flow); Б, В – повільне заповнення дистального русла коронарної артерії протягом трьох скорочувальних циклів, з поступовим проштовхуванням контрастної речовини в дистальній частині коронарної артерії (пунктиром показана незаповнена частина судини); Г – на ангиограмі стан ураженого сегмента коронарної артерії після стентування.

характер, локалізацію, вираженість та поширеність ураження коронарних артерій, наявність колатерального кровообігу, а головне, дозволяє визначити коронарну артерію, деструкція якої призвела до ІМ (інфарктзалежну артерію), та провести аналіз якісних характеристик цільового ураження коронарних артерій. КВГ дозволяє виявити рентгеноморфологічний симптом «виразкової ніші» в зоні зруйнованої атеросклеротичної бляшки та низку непрямих ознак пошкодження стінки коронарної артерії, зміненої атеросклерозом, таких як виразкування і нерівність внутрішнього контуру артерії, уповільненість наповнення просвіту артерії контрастною речовиною (за класифікацією ТІМІ), великий дефект у структурі ендотеліального шару, що важливо для вибору методу лікування. У деяких випадках ангиографічне дослідження артерії доповнюється внутрішньопросвітними технологіями візуалізації стінки артерії (внутрішньосудинне ультразвукове дослідження, оптична когерентна томографія). Часто подібні внутрішньосудинні дослідження допомагають визначити причини тромбоутворення (наприклад, десквамацію ендотелію при відсутності істотних стенозів і атеросклеротичних бляшок) і, що є дуже важливим, обґрунтувати тривалу антитромбоцитарну терапію пацієнтам з ГКС для запобігання виникненню нових коронарних подій, причинами яких можуть бути подібні безсимптомні внутрішньосудинні тромбогенні утворення.

За допомогою ехокардіографії всім залученим у дослідження пацієнтам оцінювали систолічну функцію ЛШ серця за стандартною методикою. Щоб оцінити регіонарну скоротливість міокарда ЛШ, міокард візуалізували по всій довжині. Для визначення локалізації ураження використовували схеми поділу міокарда на 16 або 17 сегментів. Виділяли також три типи регіонарної скоротливості ЛШ: гіпокінезія (зниження амплітуди руху, а також потовщення міокарда в досліджуваній ділянці), акінезія (повна відсутність руху і потовщення міокарда в цій ділянці) та дискінезія (досліджувана ділянка ЛШ рухається в напрямку, протилежному до нормального). Різні типи порушення регіонарної скоротливості ЛШ характерні для низки патологічних станів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Хворі усіх досліджуваних груп не мали суттєвих розбіжностей за загальними характеристиками (табл. 1).

Порівняння результатів тесту з дозованим фізичним навантаженням виявило зміни функціонального класу (ФК) стенокардії у хворих з

NSTEMI у віддалені терміни спостереження. Так, якщо до стентування стенокардію 0–I ФК не фіксували в жодному випадку, то через 6 міс спостереження пацієнтів зі стенокардією 0–I ФК було 70,6 %, а через 12 міс – 73,8 %. Кількість випадків тяжкої стенокардії (III та IV ФК) зменшилася з 43,8 % при первинному обстеженні до 7,7 % через 12 міс після реваскуляризації.

Аналіз сегментарної скоротливості міокарда продемонстрував поліпшення показників цієї функції в тих пацієнтів, які перенесли стентування (за даними ехокардіографії, проведеної через 12 міс після реваскуляризації). Кількість нормокінетичних сегментів збільшилася на 10 % (з 82,5 до 92,6 %), а кількість гіпокінетичних сегментів зменшилася більш ніж удвічі (з 16,5 до 6,6 %) (рис. 3).

Показник стану систолічної функції ЛШ – фракцію викиду (ФВ), а також об'ємні показники (кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єми) визначено під час проведення ехокардіографії хворим з NSTEMI у момент госпіталізації та через 12 міс спостереження (табл. 2).

При детальному порівнянні найважливіших показників стану систолічної функції ЛШ стає зрозумілим, що з часом, після відновлення кровоплину, як мінімум в інфарктзалежній артерії, а в більшості випадків після повної реваскуляризації міокарда, систолічна функція ЛШ статистично значуще поліпшувалася, про що свідчить зростання інтегрального показника ФВ ЛШ. Цей параметр статистично значуще поліпшується в більшості порівнюваних груп. Аналіз показників у загальній групі реваскуляризації (група 5) виявив, що, незалежно від часу, який минав з початку розвитку симптомів NSTEMI, ФВ ЛШ статистично значуще збільшувалася: з $(56,2 \pm 6,1)$ % під час первинного обстеження до $(58,9 \pm 7,0)$ % через 12 міс після реваскуляризації ($p < 0,017$). Факт поліпшення систолічної функції ЛШ підтверджується статистично значущим зменшенням КСО (з $(49,9 \pm 13,6)$ мм³ під час первинного обстеження до $(46,4 \pm 18,9)$ мм³ через 12 міс після реваскуляризації; $p < 0,05$; див. табл. 2), що в підсумку підтверджує позитивний вплив ПКВ. Цей факт свідчить про важливість відновлення адекватного кровопостачання міокарда, а саме реконструкції коронарного кровообігу, для ефективного відновлення функції ЛШ, унаслідок чого відбувається зменшення виявів стенокардії як у екстрених, так і у планових пацієнтів з NSTEMI. Як правило, в таких пацієнтів рідко спостерігається тотальна тромботична оклюзія інфарктзалежної коронарної артерії, що в багатьох клінічних ситуаціях суттєво впливає на прогноз захворювання, оскільки обсяг незворотних змін у міокарді суттєво

Таблиця 1

Клінічні характеристики пацієнтів, залучених у дослідження

Показник	Група контролю (група 4, n=27)	Ургентне стентування (група 1, n=28)	Планове стентування (група 2, n=61)
Чоловіки	20 (74 %)	19 (68 %)	50 (68 %)
Жінки	7 (26 %)	9 (32 %)	23 (32 %)
Вік, роки	65,0±0,9	62,0±0,7	59,9±0,6
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,8±0,4	26,8±0,3	29,6±0,4
Гіпертонічна хвороба в анамнезі	27 (100 %)	27 (98 %)	65 (89 %)
Цукровий діабет в анамнезі	4 (14 %)	1 (4 %)	18 (25 %)
ІХС в анамнезі	20 (74 %)	10 (36 %)	43 (59 %)
Гострий ІМ в анамнезі	8 (30 %)	2 (7 %)	8 (11 %)
ГПМК в анамнезі	3 (11 %)	1 (4 %)	6 (8 %)
Клас ГСН за Killip (для груп 1 і 4) / ФК стенокардії (для групи 2)			
I клас за Killip / I ФК	0	0	0
II клас за Killip / II ФК	12 (44 %)	10 (36 %)	41 (56)
III клас за Killip / III ФК	15 (55 %)	18 (64 %)	28 (39)
IV клас за Killip / IV ФК	0	0	4 (5)
Ступінь ризику (GRACE Score, для груп 1 і 4)			
Дуже високий ризик (> 170 балів)	10 (37 %)	9 (32 %)	–
Високий ризик (140–170 балів)	5 (19 %)	3 (11 %)	–
Середній ризик (109–139 балів)	10 (37 %)	15 (54 %)	–
Низький ризик (≤ 108 балів)	2 (7 %)	1 (3 %)	–

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$. ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ГСН – гостра серцева недостатність.

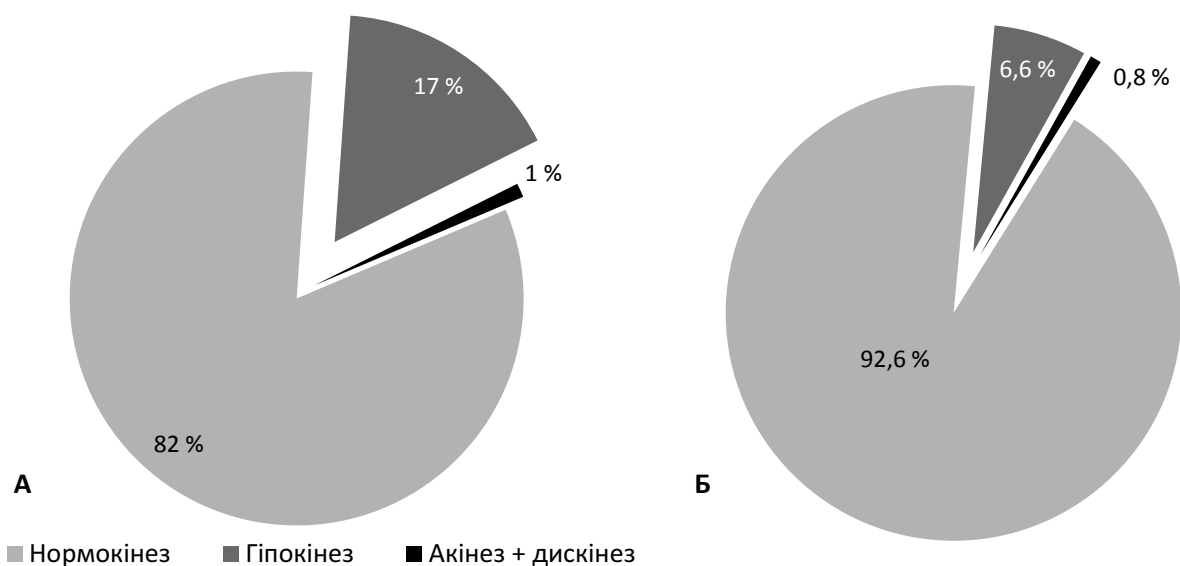


Рис. 3. Результати аналізу змін скоротливої здатності міокарда у хворих з гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST до стентування (А) і через 12 місяців після реваскуляризації (Б).

Таблиця 2

Результати порівняння змін основних показників систолічної функції та об'ємів лівого шлуночка до і після стентування в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST (M±SD)

Показник	Група 1 (n=28)	Група 2 (n=28)	Група 3 (n=28)	Група 4 (n=28)	Група 5 (n=28)
КДО, мм ³					
До КВГ	116,1±19,9	107,4±19,9	134,4±38,4	125,6±19,9	112,1±23,9
Через 12 міс	106,5±19,8	104,5±17,8	142,5±45,7	133,3±13,7*	108,4±23,9
КСО, мм ³					
До КВГ	49,9±13,6	45,9±11,1	74,3±33,4	56,1±7,7	49,6±16,9
Через 12 міс	45,4±15,6**	42,6±12,4	78,8±40,0	59,9±13,1	46,4±18,9*
ФВ, %					
До КВГ	55,6±5,8	57,5±4,9	51,3±10,0	52,5±3,5	56,2±6,1
Через 12 міс	58,9±6,8*	60,8±5,3***	49,3±12,6	51,1±4,6	58,9±7,0***

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в цій групі до проведення КВГ: * p<0,05; ** p<0,005; *** p<0,001.

менший, ніж, наприклад, у пацієнтів зі STEMI (див. рис. 1, 2). Саме з цієї причини час від початку симптомів критично важливий для пацієнтів зі STEMI, тоді як для пацієнтів з NSTEMI важливішим є стратифікування хворих за тяжкістю стану та за групами ризику (це не завжди збігається з тяжкістю ураження коронарного русла). Тобто насамперед треба надати інтервенційну допомогу тим хворим, стан яких не вдається стабілізувати за допомогою медикаментозної терапії, потім – хворим з найважливішими чинниками ризику, потім – іншим хворим з NSTEMI.

Незважаючи на статистично значуще зменшення кількості гіпокінетичних сегментів за 12 міс спостереження у загальній групі реваскуляризації (група 5), кількість акінетичних сегментів зменшилася незначно (з 1,1 до 0,7 %). Це пояснюється тим, що в більшості акінетичних зон відбулися незмінні некротичні зміни міоцитів з безповоротною утратою можливості відновити їх здатність скорочуватися навіть при відновленні достатнього кровопостачання в таку зону. Але більшість зон гіпокінезу здатні відновити свою скоротливу спроможність після реваскуляризації вже в перший рік спостереження (див. рис. 3).

У значній кількості метааналізів та великих рандомізованих клінічних досліджень ми знайшли підтвердження виявленим у нашому дослідженні закономірностям. Рутинне раннє коронарне втручання, порівняно з вибірковою плановою тактикою, забезпечило поліпшення клінічних результатів – зменшення кількості повторних епізодів ГКС, регоспіталізацій та реканалізацій тощо. Метааналіз 7 рандомізованих досліджень за

участю 8375 хворих, яким було проведено лікування тієнопіридинами, інгібіторами глікопротеїнових ІІb/ІІІa рецепторів тромбоцитів та стентування показав, що рутинна інвазивна стратегія пов'язана з меншою кількістю випадків смерті (4,9 проти 6,5 %, p=0,001), повторних ІМ (7,6 проти 9,1 %, p=0,012) та регоспіталізацій з приводу повторного ГКС (19,9 проти 28,7 %, p<0,0001) за час спостереження щонайменше 2 роки [5]. Проте в деяких дослідженнях для подальшого поліпшення ефективності інтервенційного лікування хворих з NSTEMI вивчена можливість відбору пацієнтів для ранніх процедур ПКВ з позитивними показниками біомаркерів порівняно з хворими, які не мали ознак пошкодження міоцитів [31]. Метааналіз 8 досліджень за участю 10 150 хворих з вивченням композитних кінцевих точок (кількість випадків смерті та ІМ) показав статистично значущі переваги раннього втручання у хворих з позитивними показниками біомаркерів пошкодження кардіо-міоцитів [31].

Для визначення ефективності ПКВ у пацієнтів із симптомами NSTEMI у перші 72 год від початку симптомів (група 1, ургентні пацієнти, n=28) проаналізовано зміни систолічної функції ЛШ до ПКВ та через 12 міс після реваскуляризації. За даними спостереження, через 12 міс після ПКВ у таких хворих ФВ ЛШ статистично значуще збільшилася (з (55,6±5,8) до (58,9±6,8) %; p<0,036; див. табл. 2). Факт поліпшення систолічної функції міокарда був підтверджений статистично значущим зменшенням показника КСО (з (49,9±13,6) до (45,4±15,6) мм³; p<0,05; див.

табл. 2). Безумовно, раннє відновлення прохідності коронарних артерій у пацієнтів з NSTEMI повинно забезпечити сприятливий прогноз захворювання [6, 7, 15, 19, 25, 26, 32, 33, 36, 39, 42, 43]. Але цей ефект можливо отримати в тому разі, якщо пацієнт належить до групи високого ризику. Іншими словами, чим більше у хворого із симптомами NSTEMI чинників ризику, пов'язаних зі швидким погіршенням його клінічного стану, тим швидше й активніше мають бути проведені інвазивна діагностика і ПКВ [1, 4, 5, 29]. Відомо, що коронарний кровоплин у пацієнтів з ГКС з нестійкою елевацією сегмента ST не є статичним явищем, і за відсутності лікування у таких хворих може розвинутися STEMI або навіть виникнути раптова смерть. Моніторинг гемодинаміки у хворих з NSTEMI у спокої демонструє транзиторні епізоди зменшення коронарного кровоплину, який не задовольняє нагальну потребу міокарда в кисні, що відіграє головну роль у розвитку ангінозних нападів у спокої [8, 31].

Ураження артерії, при якому коронарний кровоплин епізодично змінюється, називається динамічним [11, 20]. Динамічні стенози розвиваються унаслідок двох явищ: фокального вазоспазму, який виникає у «здоровій» частині стінки артерії в місці ураження [21], та транзиторної агрегації тромбоцитів у місці атеросклеротично зміненої стінки [13]. Обидва феномени виявляють за допомогою ангіографії, виконаної під час нестабільного стану хворих [13, 17, 21, 41]. Таким чином, періодичні епізоди формування тромбів, які змінюються епізодами його розпаду, можуть становити патоморфологічну основу NSTEMI та нестабільної стенокардії з ризиком утворення оклюзійного тромбу, котрий спричинить розвиток ІМ або раптової смерті [9, 12, 35].

Звісно, міокард у зоні кровопостачання ураженої коронарної артерії, більшою чи меншою мірою, страждає від епізодів ішемії під час нестабільного коронарного кровоплину. Під час розвитку раптової ішемії першою відповіддю міокарда є набряк кардіоміоцитів з подальшою втратою їх здатності скорочуватися. Ангіографічно набряк у зоні кардіоміоцитів та інтерстицію у клінічній практиці може виявлятися як синдром slow flow, або синдром повільного кровоплину, в дистальному руслі коронарної артерії в зоні гострого ІМ (див. рис. 2). Далі відбувається збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} та вільних радикалів. Якщо тяжка ішемія міокарда (яка, наприклад, може розвинутися під час епізоду нашарування тромботичних мас із супроводженням спазму епікардіальної артерії) триватиме достатньо довго (близько 2 год), настає загибель клітин в ішемізованій зоні, що

призводить до розвитку гострого ІМ. Порочне коло повторних епізодів тромбоутворення, якщо воно не переривається природно, треба перервати за допомогою медикаментозного та/або інтервенційного методів лікування, щоб не допустити розвитку трагічного сценарію. Медикаментозна терапія має містити антиангінальні, антитромботичні препарати, а також антиагреганти та антикоагулянти. Якщо попри застосування цих препаратів нестабільний стан хворого триває, слід розглянути питання проведення ургентної інтервенційної процедури. Зазвичай медикаментозне лікування стабілізує стан хворого, й ангіографію можна провести в інші терміни (через 48–72 год) або навіть у плановому порядку (вибіркове втручання).

Факт своєчасного відновлення кровоплину у хворих з високим ризиком тромботичних ускладнень підтверджується аналізом віддалених результатів змін стану систолічної функції ЛШ у групі контролю (група 4; n=27). Групу становили пацієнти, які мали всі показання для проведення ургентного стентування, але з різних причин відмовилися від проведення реваскуляризації після завершення КВГ. У пацієнтів саме цієї групи не виявлено позитивної динаміки відновлення функції та адекватних змін об'ємів ЛШ. ФВ ЛШ у цих хворих зменшилася з $(52,5 \pm 3,5)$ до $(51,1 \pm 4,6)$ % через 12 міс спостереження (див. табл. 2). Факт відсутності позитивних змін систолічної функції ЛШ підтверджується статистично незначущою зміною КСО – $(56,1 \pm 7,7)$ мм³ до проведення КВГ та $(59,9 \pm 13,1)$ мм³ через 12 міс, а також статистично незначущою зміною КДО – $(125,6 \pm 19,9)$ мм³ до проведення КВГ та $(133,3 \pm 13,7)$ мм³ через 12 міс (див. табл. 2).

Пацієнти груп 2 і 3 – це ті, кому процедура реваскуляризації виконувалася в плановому порядку, тобто в період від 4 до 180 діб від початку захворювання. Інакше кажучи, це пацієнти, які були успішно стабілізовані за допомогою оптимальної медикаментозної терапії. Згодом їм провели КВГ, після чого, вже в абсолютно стабільному стані, виконали реконструкцію коронарного русла. Частині цих пацієнтів було проведено планове коронарне стентування (група 2, n=61), а частині – коронарне шунтування (група 3, n=12). Статистично значуще поліпшення ФВ ЛШ через 12 міс спостерігали в групі 2: зростання показника з $(57,5 \pm 4,9)$ % під час первинного обстеження до $(60,8 \pm 5,3)$ % через 12 міс ($p < 0,0001$; див. табл. 2). Факт поліпшення стану систолічної функції ЛШ у пацієнтів групи планового стентування був підтверджений тенденцією до зменшення показників КСО: $(45,9 \pm 11,1)$ мм³ до стентування та $(42,6 \pm 12,4)$ мм³ через

12 міс після стентування (див. табл. 2). Статистично значущих змін у групі коронарного шунтування (групі 3) не виявлено. Ймовірно, це пов'язано, по-перше, з малою кількістю пацієнтів у групі хірургічного лікування NSTEMI, по-друге, з більшою тяжкістю ураження коронарних артерій за даними ангіографії в пацієнтів, які мали показання для хірургічного лікування ІХС.

У дослідженні, результати якого ми публікуємо, проводили оцінку стану систолічної функції ЛШ у пацієнтів з NSTEMI через 12 міс спостереження від моменту першої госпіталізації з таким діагнозом. Крім того, визначали ФК стенокардії у хворих з NSTEMI за цей термін спостереження. Аналізували результати різних видів реваскуляризації (ургентного та планового стентування, або планового коронарного шунтування), а також медикаментозного лікування цих хворих. Дослідження показало, що коронарне стентування пацієнтів з NSTEMI, як ургентне, так і планове, поліпшує функціональний стан хворих, нормалізує об'ємні показники ЛШ та поліпшує регіонарну і загальну скоротливість ЛШ. У пацієнтів з NSTEMI, яким інтервенційну або хірургічну реваскуляризацію не проводили, поліпшення показників систолічної функції ЛШ у довгостроковому періоді не спостерігали; навпаки, ФВ ЛШ у хворих цієї групи погіршилася. У групі коронарного шунтування поліпшення показників скоротливості ЛШ також не виявлено. Можливо, це пов'язано з малою чисельністю групи та початково тяжчим хронічним ураженням коронарних артерій у цих хворих.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, редагування тексту – М.С., Ю.С.; збір матеріалу, огляд літератури, написання статті – Ю.К.; статистичне опрацювання даних – М.С., Ю.К.

Література

1. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 50.– P. 157. doi: 10.1161/01.cir.102.14.1739.
2. Badimon L., Padro T., Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease // Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.– 2012.– Vol. 1.– P. 60–74. doi: 10.1177/2048872612441582.
3. Badings E.A., The S.H., Dambrink J.H. et al. Early or late intervention in highrisk non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the ELISA-3 trial // EuroIntervention.– 2013.– Vol. 9.– P. 54–61. doi: 10.4244/eijv9i1a9.
4. Bassand J.P., Hamm CW, Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non–ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J.– 2007.– Vol. 28.– P. 1598–660. doi: 10.1093/eurheartj/ehm499.
5. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Rassi A.N. et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials // J. Am. Coll. Cardiol.– 2006.– Vol. 48.– P. 1319–1325. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.050.
6. Brooks G.C., Lee B.C., Rajni Rao R. et al. Predicting Persistent Left Ventricular Dysfunction Following Myocardial Infarction: PREDiction of ICd Treatment Study (PREDICTS) // J. Am. Coll.

ВИСНОВКИ

1. Проведене коронарне стентування в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без стійкої елевації сегмента ST у різні терміни від початку розвитку симптомів захворювання статистично значуще поліпшує функціональні й об'ємні показники роботи міокарда. Статистично значуще збільшення фракції викиду лівого шлуночка після процедури реваскуляризації спостерігали не лише в групі пацієнтів, яким перкутанне коронарне втручання проведено за ургентними показаннями (в перші 72 год від початку захворювання), а також у тих хворих, яким коронарне стентування проведено у термін від 4 до 180 діб від моменту діагностики гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST (група планової реваскуляризації).

2. Відсутність перкутанних процедур у лікуванні пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без стійкої елевації сегмента ST з ознаками високого ризику ускладнень призводить до погіршення клінічного стану і відсутності ознак відновлювальних процесів, які мали б виявлятися зростанням фракції викиду та оптимізацією об'ємів міокарда лівого шлуночка.

3. Поліпшення функціональних і об'ємних показників функції лівого шлуночка, зумовлене коронарним стентуванням на тлі оптимальної медикаментозної терапії, привело в довгостроковому спостереженні до статистично значущого зменшення функціонального класу стенокардії в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без стійкої елевації сегмента ST, що поліпшує якість життя цих хворих.

- Cardiol.– 2016.– Vol. 67.– P. 1186–1196. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.042.
7. Buller C.E., Dzavik V., Carere R.G. et al., for the TOSCA Investigators. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA) // *Circulation*.– 1998.– Vol. 100.– P. 236–242. doi: 10.1161/01.cir.100.3.236.
 8. Chierchia S., Brunelli C., Simonetti I. et al. Sequence of events in angina at rest: primary reduction in coronary flow // *Circulation*.– 1980.– Vol. 61.– P. 759. doi: 10.1161/01.cir.61.4.759.
 9. Crawford T. Pathology of ischaemic heart disease.– London: Butterworths, 1977.– 48 p. doi: 10.1007/978-94-010-3347-3_1.
 10. Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis // *New Engl. J. Med*.– 2007.– Vol. 357.– P. 2482–2494. doi: 10.1056/nejmra071014.
 11. Epstein S.E., Talbot T.L. Dynamic coronary tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris // *Am. J. Cardiol*.– 1981.– Vol. 48.– P. 797. doi: 10.1016/0002-9149(81)90160-0.
 12. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion // *Circulation*.– 1985.– Vol. 71.– P. 699–708. doi: 10.1161/01.cir.71.4.699.
 13. Holmes D.R., Hartzler G.O., Smith H.C., Fuster V. Coronary artery thrombosis in patients with unstable angina // *Br. Heart J*.– 1981.– Vol. 45.– P. 411. doi: 10.1136/hrt.45.4.411.
 14. Kofoed K.F., Kelbak H., Hansen P.R. et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: VERDICT randomized controlled trial // *Circulation*.– 2018.– Vol. 138.– P. 2741–2750. doi: 10.1161/circulationaha.118.037152.
 15. Krumholz H.M., Anderson J.L., Bachelder B.L. et al. ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With STElevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) // *Circulation*.– 2008.– Vol. 118.– P. 2596–2648. doi: 10.1161/circulationaha.108.191099.
 16. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy // *New Engl. J. Med*.– 2013.– Vol. 368.– P. 2004–2013. doi: 10.1056/nejmra1216063.
 17. Mandelkorn J.B., Wolf N.M., Singh S. et al. Intracoronary thrombus in nontransmural myocardial infarction and in unstable angina pectoris // *Am. J. Cardiol*.– 1983.– Vol. 52.– P. 1. doi: 10.1016/0002-9149(83)90059-0.
 18. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The Second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin in 2004 // *Eur. Heart J*.– 2006.– Vol. 27.– P. 2285–2293. doi: 10.1093/eurheartj/ehl196.
 19. Marino P., Zanolta L., Zardini P. Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI trial // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 1989.– Vol. 14.– P. 1149–1158. doi: 10.1016/0735-1097(89)90409-9.
 20. Maseri A., Chierchia S., Davies G.J., Fox K.M. Variable susceptibility to dynamic coronary obstruction: an elusive link between coronary atherosclerosis and angina pectoris // *Am. J. Cardiol*.– 1983.– Vol. 52.– P. 46A. doi: 10.1016/0002-9149(83)90176-5.
 21. Maseri A., Pesola A., Marzilli M. et al. Coronary vasospasm in angina pectoris // *Lancet*.– 1977.– Vol. 1.– P. 713. doi: 10.1016/s0140-6736(77)92164-x.
 22. McManus D.D., Gore J., Yarzebski J. et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI // *Am. J. Med*.– 2011.– Vol. 124.– P. 40–47. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.07.023.
 23. Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A. et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials // *JAMA*.– 2005.– Vol. 293.– P. 2908–2917. doi: 10.1001/jama.293.23.2908.
 24. Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E. et al. TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med*.– 2009.– Vol. 360.– P. 2165–2175. doi: 10.1056/nejmoa0807986.
 25. Miller A.L., Chadi Dib, Li Li et al. Left Ventricular Ejection Fraction Assessment Among Patients with Acute Myocardial Infarction and Its Association with Hospital Quality of Care and Evidence-Based Therapy Use // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*.– 2012.– Vol. 5.– P. 662–671. doi: 10.1161/circoutcomes.112.965012.
 26. Miller A.L., Gosch K., Daugherty S.L. et al. Failure to Reassess Ejection Fraction after Acute Myocardial Infarction in Potential Implantable Cardioverter Defibrillator Candidates: Insights from the Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status (TRIUMPH) Registry // *Am. Heart J*.– 2013.– Vol. 166 (4).– P. 737–743. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.019.
 27. Milosevic A., Vasiljevic-Pokrajcic Z., Milasinovic D. et al. Immediate versus delayed invasive intervention for non-STEMI patients: the RIDDLE-NSTEMI study // *JACC Cardiovasc. Interv*.– 2016.– Vol. 9.– P. 541–549. doi: 10.1016/j.jcin.2015.11.018.
 28. Montalescot G., Cayla G., Collet J.P. et al., ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial // *JAMA*.– 2009.– Vol. 302.– P. 947–954. doi: 10.1001/jama.2009.1267.
 29. National Institute for Clinical Excellence. NICE guideline: unstable angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction.2010. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave14/24#keydocs>. Accessed February 2, 2010. doi: 10.1016/b978-1-4160-3773-6.10060-6.
 30. Neumann F.J., Kastrati A., PogatsaMurray G. et al. Evaluation of prolonged anti-thrombotic pretreatment (cooling-off strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial // *JAMA*.– 2003.– Vol. 290.– P. 1593–1599. doi: 10.1001/jama.290.12.1593.
 31. O'Donoghue M., Boden W.E., Braunwald E. et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-STsegment elevation myocardial infarction: a meta-analysis // *JAMA*.– 2008.– Vol. 300.– P. 71–80. doi: 10.1001/jama.300.1.71.
 32. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myo-

- cardial infarction: experimental observations and clinical implications // *Circulation*.– 1990.– Vol. 81.– P. 1161–1172. doi: 10.1161/01.cir.81.4.1161.
33. Rouleau J.L., de Champlain J., Klein M. et al. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.*–1993.– Vol. 22.– P. 390–398. doi: 10.1016/0735-1097(93)90042-y.
 34. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B. et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes // *JAMA*.– 1999.– Vol. 281.– P. 707–713. doi: 10.1001/jama.281.8.707.
 35. Sinapius D. Häufigkeit und Morphologie der Coronarthrombose und ihre Beziehungen zur anti-thrombotischen und fibrinolytischen Behandlung // *Klin. Wochenschr.*– 1965.– Vol. 43.– P. 37. doi: 10.1007/bf01485588.
 36. Sutton M., Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction // *Circulation*.– 2000.– Vol. 101.– P. 2981–2988. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2981.
 37. Terkelsen C.J., Lassen J.F., Norgaard B.L. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 18–26. doi: 10.1093/eurheartj/ehi002.
 38. Thiele H., Rach J., Klein N. et al. LIPSIA-NSTEMI Trial Group. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous Coronary Intervention Trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial) // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2035–2043. doi: 10.1093/eurheartj/ehr418.
 39. Touchstone D.A., Beller G.A., Nygaard T.W. et al. Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in humans: a topographic assessment using twodimensional echocardiography // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1989.– Vol. 13.– P. 1506–1513. doi: 10.1016/0735-1097(89)90340-9.
 40. Van't Hof A.W.J., de Vries S.T., Dambrink J.-H.E. et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: Results of the early or late intervention in unstable angina (elisa) pilot study2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.*– 2003.– Vol. 24.– P. 1401–1405. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00259-8.
 41. Vetovec G.W., Leinbach R.C., Gold H.K., Cowley M.J. Intracoronary thrombolysis in syndromes of unstable ischemia: angiographic and clinical results // *Am. Heart J.*– 1982.– Vol. 104.– P. 946. doi: 10.1016/0002-8703(82)90268-x.
 42. Warren S.E., Royal H.D., Markis J.E. et al. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1988.– Vol. 11.– P. 12–19. doi: 10.1016/0735-1097(88)90159-3.
 43. White H.D., Cross D.B., Elliott J.M. et al. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *Circulation*.– 1994.– Vol. 89.– P. 61–67. doi: 10.1161/01.cir.89.1.61.

Функциональное состояние левого желудочка сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда без элевации сегмента ST после реваскуляризации миокарда, короткая проводилась в разные сроки от начала симптомов заболевания

М.Ю. Соколов, Ю.В. Кашуба, Ю.Н. Соколов

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

Цель работы – оценить влияние реваскуляризации миокарда, проведенной больным с острым инфарктом миокарда без стойкой элевации сегмента ST (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) в разные сроки от начала симптомов, на состояние систолической функции левого желудочка (ЛЖ), а также на функциональный класс стенокардии через 12 мес наблюдения.

Материалы и методы. Пациенты с NSTEMI, вошедшие в исследование (n=128), были разделены по времени проведения реваскуляризации (ургентная или плановая), а также по способу реваскуляризации (коронарное стентирование или шунтирование) на 5 групп, включая группу больных, которым реваскуляризация не проводилась. Группу 1 (n=28) составили пациенты, которым были проведены ургентные коронаровентрикулография (КВГ) и стентирование ad hoc в первые 72 ч от начала симптоматики. В группу 2 (n=61) вошли пациенты, которым КВГ и коронарное стентирование проводились в плановом порядке через 72 ч и больше (до нескольких месяцев) от начала развития симптомов. В группу 3 (n=12) вошли пациенты, которым в плановом порядке было проведено коронарное шунтирование. Группа 4 (n=27) состояла из больных с NSTEMI, которым после ургентной КВГ реваскуляризацию не проводили (контрольная группа). В группу 5 (n=101) вошли пациенты всех перечисленных групп, которым была проведена реваскуляризация каким-либо способом. Больным всех групп была проведена исходная КВГ, определен исходный уровень кардиальных тропонинов, проведены ангиографическое и ультразвуковое исследование ЛЖ по стандартным методикам для оценки исходных показателей регионарной и общей сократимости миокарда. При отсутствии противопоказаний больным групп 2 и 3 проводили тесты с дозированной физической нагрузкой для определения функционального класса (ФК) стенокардии. Во время краткосрочного (при выписке из стационара, через 1 мес и через 3 мес после выписки), а также долгосрочного (через 6 мес и через 1 год) наблюдений больным повторно определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, оценивали регионарную сократимость ЛЖ и ФК стенокардии.

Результаты и обсуждение. Данные теста с дозированной физической нагрузкой показали: если до реканализации стенокардию 0–I ФК не регистрировали ни в одном случае, то через 6 мес наблюдения этот показатель составлял 70,6 %, а через 12 мес – 73,8 %. Количество случаев тяжелой стенокардии уменьшилось с 43,8 % при первич-

ном обстеженні до 7,7 % через 12 мес. Аналіз показателів регіонарної та загальної скоротимості ЛЖ виявив статистично значиме покращення цих показателів у пацієнтів з NSTEMI через 12 мес, як в групі ургентного, так і в групі планового стентування. Кількість нормокінетических сегментів збільшилась на 10 % (с 84,2 до 94,2 %), а гіпокінетических – зменшилось більше ніж в 2 рази (с 16,5 до 6,8 %). ФВ ЛЖ за 12 мес спостереження, як в групі ургентного, так і в групі планового стентування, статистично значимо збільшилась. В контрольній групі, як і в групі коронарного шунтування, статистично значимих позитивних змін ФВ ЛЖ через 12 мес після NSTEMI не спостерігали.

Висновки. Коронарне стентування, як ургентне, так і планове, у пацієнтів з NSTEMI, по даним спостереження в течение 12 мес, статистично значимо покращує функціональні та об'ємні показателі ЛЖ. Покращення цих показателів статистично значимо знизило ФК стенокардії у пацієнтів з NSTEMI, що покращило якість життя цих хворих.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда без элевации сегмента ST, коронаровентрикулография, коронарное стентирование, эхокардиография, сократительная способность миокарда, фракция выброса левого желудочка.

Functional condition of the left ventricle after myocardial revascularization in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction at different times from the onset of symptoms

M.Yu. Sokolov, Yu.V. Kashuba, Yu.M. Sokolov

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

The aim – to be conducted in order to determine the effect of myocardial revascularization performed at different times from the onset of symptoms in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) on the function of left ventricular (LV) contractility during long-term follow-up (within 1 year) according to echocardiography. In addition, the study evaluated the functional state of the LV in patients with NSTEMI who did not undergo revascularization of the myocardium.

Materials and methods. Patients with NSTEMI included in the study (n=128) were divided into 5 groups according to the time of revascularization (emergent or selective revascularization), as well as by the method of revascularization (stenting or bypass grafting), including a group of patients who did not undergo revascularization. Group 1 consisted of patients (n=28) who underwent emergent coronary angiography and ad hoc stenting in the first 72 hours from the onset of symptoms. Group 2 included patients (n=61) who underwent coronary angiography and coronary stenting in a planned manner after 72 hours or more from the onset of symptoms. Group 3 included patients (n=12) who underwent a scheduled bypass operation selectively. Group 4 consisted of patients with NSTEMI (n=27) who, after emergent coronary angiography, did not undergo revascularization control group. And group 5 is a general revascularization group, which consists of patients from all of the above groups (n=101) who underwent revascularization in any way. Patients of all groups underwent initial coronary angiography, determined the initial level of cardiac troponins, performed an ultrasound examination of the left ventricle using a standard technique to evaluate the initial indicators of regional and general myocardial contractility. In the absence of contraindications (patients of groups 2 and 3), tests with dosed physical activity were performed (to identify the class of angina pectoris). During the short-term (upon discharge from the hospital, after 1 month and after 3 months), as well as long-term (after 6 months and after 1 year), the parameters of the left ventricular contractile function – the ejection fraction (LVEF) were repeatedly measured and the functional class of angina was determined.

Results and discussion. An analysis of the results of testing with dosed physical activity revealed the following: if class 0–I angina before stenting in patients with NSTEMI stenting was 0 % of cases, then after 6 months of observation this figure was 70.6 %, and 12 months after stenting – 73.8 %. The number of cases of severe angina pectoris decreased from 44.1 % during the initial examination to 7.7 % after 12 months of follow-up. An analysis of the results of indicators of regional and general LV contractility revealed a significantly significant improvement in these parameters in patients with NSTEMI after 12 months in both the urgent group and the planned stenting group. The number of normokinetic segments increased by 10 % (from 84.2 to 94.2 %), and the number of hypokinetic segments decreased by more than 2 times (from 16.5 to 6.8 %). LVEF indicators for 12 months of observation both in the urgent group and in the planned stenting group significantly increased. In the control group, as well as in the coronary bypass group, no significant changes in LV contractile function were observed for 12 months after NSTEMI.

Conclusions. Coronary stenting, both urgent and planned, in patients with NSTEMI, according to a year of observation, significantly improves the functional and volume indicators of LV. The improvement of these indicators significantly reduced the class of angina in NSTEMI patients after stenting, which improved the quality of life of these patients.

Key words: non-ST-segment elevation myocardial infarction, coronary angiography, coronary stenting, echocardiography, myocardial contractility, left ventricle ejection fraction.

Інтенсифікація антигіпертензивної терапії у хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла/ожирінням за даними українського дослідження SATISFACTION

О.А. Коваль від імені групи дослідників SATISFACTION¹

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Мета дослідження – визначити профіль пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) і надлишковою масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) 25–29,9 кг/м²) або ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²), які не досягають офісного артеріального тиску (АТ) < 140/90 мм рт. ст. при застосуванні терапії антигіпертензивними препаратами.

Матеріали і методи. До багатоцентрового відкритого обсерваційного епідеміологічного дослідження 185 лікарями загальної практики/терапевтами послідовно на прийомі залучено 1798 хворих з АГ, офісним АТ > 140/90 мм рт. ст. та надлишковою масою тіла/ожирінням. Проведено опитування за стандартним опитувальником, загальноклінічне обстеження, виміряно ІМТ, окружність талії (ОТ), надані рекомендації щодо фізичної активності та харчування, здійснена корекція антигіпертензивної терапії на розсуд лікаря. На другому візиті через 1 міс проведено контроль АТ, оцінено ефективність призначеної терапії, зміни маси тіла, ІМТ та ОТ, прихильність до терапії. Третій візит, ще через 1 міс, відбувся в телефонному режимі.

Результати та обговорення. Середній вік хворих становив (59,06±11,38) року, жінок було 1203 (66,9 %). Надлишкову масу тіла відзначено у 33,4 % випадків, ожиріння – у 66,6 % випадків. Середня маса тіла становила (92,06±14,03) кг, ІМТ – (32,38±4,55) кг/м², ОТ у чоловіків – (104,92±12,74) см, у жінок – (99,32±12,74) см, тобто домінував абдомінальний тип ожиріння. Сімейний анамнез серцево-судинних захворювань відзначено у 60,7 % осіб, при цьому ніколи не курили 63,6 %. Цукровий діабет або порушення толерантності до глюкози зафіксовано у 11,06 %. Рівень систолічного АТ (САТ) становив (163,15±12,21) мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) – (95,62±7,78) мм рт. ст., частота скорочень серця (ЧСС) – (78,16±8,98) за 1 хв, тобто спостерігалася переважно тяжка АГ. На момент залучення в дослідження один антигіпертензивний препарат приймали 38,4 % хворих, два – 47,8 %, три та більше – 13,8 % (переважно модулятори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в комбінації з антагоністами кальцію та гідрохлоротіазидом, більше половини – у формі окремих препаратів). Початкова прихильність до лікування (кількість позитивних відповідей) становила 3,33 бала та була низькою у 73,9 % хворих і тільки у 4,0 % – високою. Лікарями на першому візиті було змінено антигіпертензивну терапію: 84,43 % пацієнтів було рекомендовано оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду в дозуванні 10/2,5 мг; 14,07 % пацієнтів – у дозуванні 5/1,25 мг; 0,95 % пацієнтів – у дозуванні 2,5/0,625 мг; 0,56 % пацієнтів призначено іншу антигіпертензивну терапію. Через 1 міс лікування САТ знизився на (27,12±13,7) мм рт. ст., ДАТ – на (13,32±9,08) мм рт. ст., ЧСС – на (5,2±8,16) за 1 хв (усі p<0,001), що привело до контролю АГ у 74,9 % осіб та поліпшення прихильності до лікування (p<0,05). Подальше лікування впродовж місяця привело до подальшого зниження АТ. Середній САТ через 2 міс становив (130,29±11,58) мм рт. ст., ДАТ – (79,37±6,69) мм рт. ст., знизившись від початкового рівня на (32,87±12,21) та (16,26±8,93) мм рт. ст. відповідно (p<0,0001). Усі зміни АТ мали дозозалежний характер (доза оригінальної фіксованої комбінації

¹ Список лікарів – учасників дослідження SATISFACTION наведено в кінці статті.

периндоприлу й індапаміду) і були максимальними при застосуванні комбінації з дозуванням 10/2,5 мг. Від характеру попереднього лікування, віку обстежених ефективність лікування та прихильність не залежали. Контролю АТ було досягнуто у 93,09 % пацієнтів, прихильність до лікування поліпшилася у 71 %.

Висновки. Терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду переважно в максимальних дозах (10/2,5 мг) у попередньо лікованих хворих з АГ і надлишковою масою тіла/ожирінням є ефективною, дозволяє досягти контролю АТ упродовж 2 міс терапії у 93 % хворих незалежно від віку, а також значно поліпшити прихильність до терапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла, ожиріння, лікування, периндоприл, індапамід, фіксована комбінація.

Надлишкова маса тіла (НМТ)/ожиріння – найголовніший чинник ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), ураження нирок [10]. Ожиріння сприяє погіршенню контролю артеріального тиску (АТ) і розвитку резистентної АГ [8]. 50 % пацієнтів з НМТ не досягають контролю АТ [5]. НМТ і ожиріння сприяють підвищенню ризику серцево-судинної і загальної смертності [4, 5]. Більшість пацієнтів з ожирінням і АГ потребують терапії двома і більше антигіпертензивними препаратами [11].

Наявність та недостатня контрольованість АГ призводять до того, що втрачаються роки здорового життя. Так, у пацієнтів віком 20–39 років з розрахунковою загальною тривалості життя втрачені роки здорового життя внаслідок НМТ/ожиріння сягають до 18,8 року в чоловіків та до 19 років у жінок, хоча внесок НМТ/ожиріння протягом життя дещо знижується за рахунок розвитку інших, часто пов'язаних патологічних станів. Навіть у віці 60–79 років чоловіки та жінки втрачають відповідно до 3,9 і 7,3 року здорового життя внаслідок НМТ/ожиріння [9]. Безпосередньо в українській популяції 71 % міського населення мають НМТ/ожиріння; своєю чергою 75 % із них мають АГ [2].

Незважаючи на велику медичну та навіть суспільну значущість вирішення проблеми ефективного лікування АГ у цієї категорії хворих, за замовчуванням вона традиційно базується на віднесенні їх до категорії пацієнтів із ЦД та іншими метаболічними порушеннями без детального аналізу патофізіологічних особливостей саме наявності НМТ/ожиріння, часто, але не завжди пов'язаних з наявністю ЦД. Хоча можна відразу додати, що для таких хворих дуже ефективною зарекомендувала себе оригінальна фіксована комбінація периндоприлу й індапаміду, використання якої в дослідженні ADVANCE [13] у 11 140 хворих на ЦД із середнім індексом маси тіла (ІМТ) 28 кг/м² значно знизило ризик смерті – на 14 % ($p=0,025$), серцево-судинну смертність – на 18 % ($p=0,027$) і, що особливо важливо виходячи з подальшого патофізіологічного контексту, з високою статистичною зна-

чущістю знизило частоту негативних ниркових подій – на 21 % ($p<0,0001$).

Формування АГ при НМТ/ожирінні йде за моделлю перевантаження об'ємом, оскільки збільшення маси тіла призводить до зростання площі поверхні тіла, зростання маси клітин, які потрібно забезпечити кровотоком та лімфотоком. Підвищена спорідненість до Na⁺ зсонує криву пресорного натрійурезу вправо [15], тобто потрібен вищий АТ, щоб виділити сіль та підтримати сольовий баланс і об'ємний гомеостаз. Це породжує механізм сільчутливості [14] і є підставою для раннього призначення діуретиків як препаратів першої лінії комбінованої терапії.

Є спостереження, що в пацієнтів з ожирінням частіше виникають набряки при застосуванні дигідропіридинової антагоністів кальцію (АК), ніж у пацієнтів з низькою масою тіла. Це є логічним наслідком збільшеного об'єму крові, що циркулює, плазми крові, а відповідно, й об'єму лімфи. Такий факт може бути потенційним обмеженням для використання АК [11].

Активується також ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС): підвищуються рівні всіх субстанцій. Крім того, жирова тканина сама додатково продукує ангіотензиноген, збільшується кількість жирних кислот, особливо при абдомінальному ожирінні. Існує й особливий механізм – накопичення жиру навколо та в самій мозковій субстанції нирок, що є додатковим джерелом компонентів РААС. Тому активація РААС подовжується, незважаючи на перевантаження об'ємом, а також існує пряме механічне подразнення юкстагломерулярного апарату жиром, який там, переважно місцево, накопичується. Механічний стрес ініціює початок гіперфільтрації з подальшою гломеруломегалією до склерозу клубочків. Поєднуючи ці два механізми, НМТ/ожиріння чинять довготривалий негативний вплив на стійкість АГ та її часту резистентність до лікування. Наголошуючи на потенційній більшій ефективності діуретиків порівняно з АК, треба зауважити що це стосується насамперед саме тіазидоподібних діуретиків, а не гідрохлоротіазиду, на чому наголошують останні і європейські (2018), і американські (2017–2020) рекомен-

дації, але гідрохлоротіазид майже тотально використовується в комбінованій терапії в Україні. Щодо індапаміду, то це пов'язано з подовженою (> 24 год) дією, метаболічною нейтральністю, позитивним впливом на мікроальбумінурію.

Усі вищезазначені дані стали передумовою (клінічною та патофізіологічною) для проведення багатоцентрового відкритого обсерваційного епідеміологічного дослідження профілю пацієнтів з АГ та НМТ/ожирінням, які не досягають контролю АТ при лікуванні в умовах реальної повсякденної клінічної практики.

Мета дослідження – визначити профіль пацієнтів з артеріальною гіпертензією і надлишковою масою тіла (індекс маси тіла 25–29,9 кг/м²) або ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²), які не досягають офісного артеріального тиску < 140/90 мм рт. ст. при застосуванні терапії антигіпертензивними препаратами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Відкрите багатоцентрове (18 міст, 185 лікарів загальної практики/сімейної медицини та терапевтів) обсерваційне епідеміологічне дослідження було проведено в період із вересня до грудня 2019 р. Хворих залучали в дослідження шляхом відбору на амбулаторному прийомі 10 послідовних пацієнтів, що відповідають критеріям залучення та не підпадають під критерій вилучення; після триразового вимірювання АТ з найнижчими рівнями > 140/90 мм рт. ст., заповнення стандартного опитувальника, даних об'єктивного статусу з обов'язковим вимірюванням маси тіла, окружності талії (ОТ) та розрахунком ІМТ, фіксацією попереднього лікування, оцінюванням задоволеності терапією та прихильності до лікування (рис. 1). Методи дослідження передбачали детальний огляд хворого, оцінку додаткових даних (загальних аналізів крові, сечі, ЕКГ, показників обміну ліпідів, креатиніну, сечової кислоти). Коморбідність реєстрували за даними анамнезу, огляду, результатів додаткових методів обстеження. Самостійно додаткові методи обстеження для залучення/вилучення з дослідження лікарем-дослідником не застосовувалися.

Протягом дослідження здійснювали три візити. На першому візиті хворому обов'язково надавали сучасні рекомендації щодо фізичної активності та харчування (АСС, 2019). З огляду на неконтрольований офісний АТ з урахуванням попереднього лікування, патофізіологічних особливостей АГ та тлі НМТ/ожиріння лікар за власним розсудом мав право змінити антигіпертензивну терапію. Вибір подальшого лікування лікарем-

дослідником базувався на власному клінічному досвіді, чинних рекомендаціях із ведення хворих з АГ із урахуванням стану кожного обстежуваного пацієнта. Хворим, залученим у дослідження, надавали щоденник для моніторингу ранкових/вечірніх показників систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і частоти скорочень серця (ЧСС). Контроль ефективності/безпечності призначеного лікування, прихильності, задоволеності лікуванням, реєстрація можливих побічних явищ лікування, огляд хворого з вимірюванням ІМТ, ОТ, зміна терапії в разі недосягнення хворим АТ $\leq 140/90$ мм рт. ст. проводилися лікарем через 1 міс на амбулаторному прийомі, а через 2 міс від початку лікування проводився аналогічний за обсягом, але без оцінювання об'єктивних даних, візит у телефонному режимі. Далі наведено критерії залучення в дослідження, вилучення з дослідження, а також кінцеві точки дослідження.

Критерії залучення: вік > 18 років, наявність АГ з офісним АТ > 140/90 мм рт. ст. на тлі антигіпертензивного лікування та НМТ (ІМТ 25–29,9 кг/м²) або ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²), рішення лікаря про зміну антигіпертензивної терапії прийнято до залучення в дослідження, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вторинна АГ, цереброваскулярні захворювання в анамнезі: ішемічний інсульт, мозковий крововилив, транзиторна ішемічна атака не менше як за 6 міс до початку дослідження; інфаркт міокарда не менше як за 6 міс до початку дослідження, реваскуляризація міокарда, нестабільна стенокардія не менше як за 3 міс до початку дослідження; декомпенсована серцева недостатність (III–IV функціонального класу за NYHA); тяжкий стеноз аортального або мітрального клапанів, гіпертрофічна кардіоміопатія; ортостатична гіпотензія; декомпенсований ЦД; подагра; онкологічні захворювання; хірургічне втручання не менше як за 1 міс до початку дослідження; вагітність; зловживання алкоголем/наркотиками; протипоказання в інструкції для медичного застосування препарату, обраного для лікування.

Кінцеві точки дослідження: зміни офісного АТ через 1 міс, 2 міс після призначеного лікування; динаміка ІМТ і ОТ через 1 міс після призначеного лікування; динаміка прихильності до терапії та задоволеності лікуванням через 1 міс після призначеного лікування.

Загалом у дослідження було залучено 1798 пацієнтів. Ті хворі, які мали неповні дані, аналізувалися лише за тими змінними (параметрами), щодо яких у них були дані. Пропущені дані ніяким чином не обробляли.

АНКЕТА 1

ОЦІНКА ПРИХИЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТА НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕННЯ В ДОСЛІДЖЕННЯ (№ 1)[#]

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

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

[#] 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.

ОПИТУВАЛЬНИК ЗАДОВОЛЕНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНИМ ЛІКУВАННЯМ НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕННЯ В ДОСЛІДЖЕННЯ (№ 1)

Чи задоволені Ви лікуванням, яке отримуєте?

(Виберіть наскільки Ви задоволені лікуванням, яке отримуєте, згідно зі шкалою від 1 до 5, де 1 – абсолютно не задоволений, а 5 – дуже задоволений)

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Чи покращилось Ваше самопочуття фоні лікування, яке отримуєте?

(Виберіть наскільки покращилось самопочуття за час прийому лікування, яке отримуєте, згідно зі шкалою від 1 до 5, де 1 – абсолютно не покращилось, а 5 – значно покращилось)

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Чи зручно Вам приймати поточне лікування?

(Виберіть наскільки зручно приймати поточне лікування згідно зі шкалою від 1 до 5, де 1 – абсолютно не зручно, а 5 – дуже зручно)

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Рис. 1. Анкета для оцінювання прихильності пацієнта до лікування та опитувальник для оцінювання задоволеності медикаментозним лікуванням на момент залучення в дослідження.

Оцінку прихильності до терапії визначали за сумою відповідей «Так» на стандартні 6 запитань анкети [7], аналогічно визначали задоволеність лікуванням (3 запитання від 1 до 5 балів, де 1 – абсолютно не задоволений, 5 – дуже задоволений); згідно з отриманими результатами розраховували індивідуальний кількісний показник. Для кожного запитання було оцінено частку пацієнтів з оцінками 1 та 5 балів. Для суми балів було оцінено частку пацієнтів з оцінками 3 та 15 балів.

Статистичні методи та програмне забезпечення. Аналіз даних проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.0. Застосовували методи описової статистики (для кількісних змінних обчислювали показники n , середнє арифметичне (M), медіану, стандартне відхилення (SD), мінімум та максимум, а для категоріальних – кількість випадків і частку у відсотках), графічні методи, методи інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів (DI) для середніх арифметичних або медіан, або часток). Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Вілка при рівні значущості 0,01. Для порівняння підгруп за категоріальними змінними застосовували критерій χ^2 Пірсона або точний критерій Фішера залежно від виконання передумов аналізу. Для порівняння підгруп за кількісними змінними використовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) з подальшим застосуванням критерію множинних порівнянь Тьюкі (Tukey HSD test). Нормальність залишків дисперсійного аналізу перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Вілка. У разі якщо залишки були розподілені ненормально, виконували дисперсійний аналіз на рангах. Результати, якщо не додано пояснення, представлені у вигляді $M \pm SD$, оскільки домінував нормальний розподіл даних, за умов іншого розподілу наведена медіана.

РЕЗУЛЬТАТИ

В аналіз ефективності лікування 185 лікарями-дослідниками було залучено 1798 пацієнтів, які відповідали критеріям залучення та вилучення: Вінниця – 83 (4,6 %) хворих, Дніпро і Кривий Ріг – 215 (12,0 %), Житомир – 42 (2,3 %), Івано-Франківськ – 29 (1,6 %), Київ, Біла Церква і Бровари – 380 (21,1 %), Львів – 191 (10,6 %), Миколаїв – 61 (3,4 %), Одеса – 162 (9 %), Полтава – 70 (3,9 %), Суми – 60 (3,3 %), Харків – 188 (10,5 %), Херсон – 54 (3,0 %), Хмельницький – 56 (3,1 %), Черкаси – 53 (2,9 %), Чернігів – 51 (2,8 %). Середній вік становив ($59,06 \pm 11,38$) року;

чоловіків було 595 (33,1 %), жінок – 1203 (66,9 %). Щодо характеру НМТ/ожиріння: середня маса тіла становила ($92,06 \pm 14,03$) кг, ІМТ (медіана) – ($32,38 \pm 4,55$) кг/м², ОТ у чоловіків становила ($104,92 \pm 12,74$) см, у жінок – ($99,32 \pm 12,74$) см. Можна констатувати, що НМТ спостерігалася у 33,4 % випадків, а ожиріння – у 66,6 %. Анамнез серцево-судинних захворювань у родині був дуже частим (60,7 %). Щодо такого чинника ризику, як куріння: актуальних курців було 15,7 %; тих, що кинули курити, – 19,7 %; тих, що ніколи не курили, – 63,6 %, що пов'язано з переважанням жінок серед обстежених. Серед супутньої патології, окрім НМТ/ожиріння, найчастіше хворі відзначали наявність різноманітної патології шлунково-кишкового тракту – 11,18 % ($n=201$), ішемічної хвороби серця – 10,62 % ($n=191$) і найбільш часто захворювання суглобів та хребта – 12,57 % ($n=226$). ЦД/порушення толерантності до глюкози зафіксовано тільки у 11,06 % пацієнтів (ЦД – у 3,48 %), це також підтверджує, що НМТ та ожиріння в досліджених хворих були основним патогенетичним механізмом, який мав вплив на перебіг АГ.

У пацієнтів домінувало абдомінальне ожиріння, але хворі з НМТ становили третину випадків (33,4 %), що відповідало основній меті дослідження. Тільки 11,5 % жінок та 16,3 % чоловіків мали НМТ без формування абдомінального ожиріння за даними ОТ. Привертає увагу ранній початок впливу НМТ/ожиріння на формування та ускладнення АГ, оскільки частка хворих молодого віку становила 17,9 % ($n=322$), а ще майже половина пацієнтів (46,8 %; $n=841$) були віком 50–64 роки. До того ж результати попарних порівнянь між віковими підгрупами пацієнтів за допомогою критерію Тьюкі на рангах довели, що не було статистично значущих відмінностей між пацієнтами різних вікових категорій за ІМТ ($p=0,067-0,995$). Для оцінки статистичної значущості відмінностей між віковими категоріями за ОТ було виконано однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим застосуванням критерію Тьюкі, за результатами якого також не виявили зв'язку між віком і типом НМТ/ожиріння. Тобто, на жаль, відразу формується метаболічно вкрай негативний тип НМТ/ожиріння, що чинить ранній і значний вплив на перебіг і ефективність корекції АГ, навіть враховуючи, що 63,6 % залучених хворих ($n=1131$) ніколи не курили. У 261 хворого, що надали дані про інтенсивність куріння, вона була помірною – 12,2 сигарети на добу. Але вплив НМТ/ожиріння посилювався наявністю сімейного анамнезу серцево-судинних захворювань у більшості хворих – 60,7 % ($n=1047$).

Рівні АТ у дослідженій популяції (САТ – ($163,15 \pm 12,21$) мм рт. ст., ДАТ – ($95,62 \pm 7,78$) мм рт. ст.) вказують на переважно тяжку АГ та

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів, залучених у дослідження SATISFACTION (n=1798)

Показник	Значення
Середній вік, роки	59,06±11,38
Маса тіла, кг	92,06±14,03
Зріст, см	168,67±8,24
Індекс маси тіла, кг/м ²	32,38±4,55
Індекс маси тіла 25–29,99 кг/м ²	599 (33,3 %)
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²	1199 (66,7 %)
Окружність талії, см	
Чоловіки	104,92±12,74
Жінки	99,32±12,53
Тривалість АГ, міс	31,3±33,7
САТ, мм рт. ст.	163,15±12,21
ДАТ, мм рт. ст.	95,62±7,78
АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.	394 (21,9 %)
АТ 160–179/100–109 мм рт. ст.	1079 (60,0 %)
АТ ≥ 180/110 мм рт. ст.	325 (18,1 %)
Кількість застосовуваних АГП	1,76±0,69
Кількість застосовуваних таблеток на добу	1,53±0,59
Кількість АГП на момент залучення	
Один	690 (38,4 %)
Два	860 (47,8 %)
Три	236 (13,1 %)
Чотири	12 (0,7 %)
Серцево-судинні захворювання в сімейному анамнезі	1047 (60,7 %)
Куріння в цей час	279 (15,7 %)
Ішемічна хвороба серця	191 (10,62 %)
ЦД та/або порушення толерантності до глюкози	199 (11,06 %)
Серцева недостатність	60 (3,34 %)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	201 (11,18 %)
Остеохондроз	131 (7,29 %)
Артроз суглобів	95 (5,28 %)

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

дуже низьку ефективність призначеної терапії й актуальність її масової корекції. Щодо ЧСС (78,16±8,98) за 1 хв, то для хворих тільки з АГ таке значення ЧСС є прийнятним, оскільки ці хворі не потребують суворого контролю ЧСС, на відміну від хворих з ішемічною хворобою серця, у яких оптимальним слід вважати значення показника не більше 70 за 1 хв. Більшої уваги потребують дані розподілу хворих за ступенем підвищення АТ, які свідчать майже про повну відсутність корекції в кожного 5-го (!) хворого та її значні недоліки майже у 2/3 пацієнтів.

На першому візиті лікар-дослідник заносив в індивідуальну реєстраційну форму дані щодо антигіпертензивної терапії, яку приймав пацієнт на момент звернення – якісно і кількісно. Щодо кількості, то, враховуючи схильність АГ у хворих з НМТ/ожирінням до стійкості і відсутність її корекції, можна віднести відразу до сумнівних рішень наявність монотерапії майже у 38,4 % хворих (n=690). Ще одним недоліком у групі комбінованої терапії двома антигіпертензивними препаратами слід вважати часте призначення «вільної» комбінації – двох окремих таблеток з однією діючою речовиною в 53,4 % хворих (n=457), і також у групі комбінованої терапії трьома антигіпертензивними препаратами призначення окремих трьох таблеток з однією діючою речовиною у 33,47 % пацієнтів (n=79) та вкрай низьку частоту (5,51 %) використання трикомпонентної терапії в одній таблетці, що є передумовою низької прихильності, а отже, й ефективності призначеного лікування. Тому кількість таблеток, що приймалися (1,53±0,596), практично дорівнювала кількості призначених препаратів – (1,76±0,696) препарату в цілому (табл. 1).

Але тільки наявність комбінованої терапії в більшості хворих не була безперечною запорукою успіху і потребувала саме її якісної зміни. Так, порівняльний аналіз величин САТ і ДАТ залежно від кількості препаратів показав вірогідну відсутність впливу кількості компонентів на ефективність корекції АТ. Так, САТ варіював від (161,81±12,25) мм рт. ст. при монотерапії до (164,80±12,51) мм рт. ст. при прийомі трьох препаратів, а ДАТ – від (94,79±7,58) до (96,01±7,84) мм рт. ст. Безумовно, це пов'язано також з особливостями випадків, тяжкістю та давністю перебігу АГ *per se*, кількістю коморбідних захворювань. Але що все ж ці міркування не головні, доводить той факт, що серед пацієнтів, які приймали 3-4 антигіпертензивних препарати, тільки у 43 хворих АТ майже корегувався (> 140/90 мм рт. ст., але ≤ 159/94 мм рт. ст.), а 58 пацієнтів мали АТ ≥ 180/110 мм рт. ст. Ці 58 (3,2 %) пацієнтів, можливо, відображують популяційну потребу у викорис-

Таблиця 2

Динаміка рівнів артеріального тиску і частоти скорочень серця протягом місяця після зміни терапії (n=1798)

Показник	Візит 1 (залучення в дослідження)	Візит 2 (через 1 міс терапії)	Δ
САТ, мм рт. ст.	163,15±12,21	136,03±11,58*	-27,12±13,71
ДАТ, мм рт. ст.	95,62±7,78	82,31±7,76*	-13,32±9,08
ЧСС за 1 хв	78,16±8,98	72,93±7,26*	-5,20±8,16

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на візиті 1 (p<0,001). Обчислено за допомогою знакових рангів Вілкоксона.

танні інвазивних методів лікування АГ. Щодо якісного складу терапії, то аналіз насамперед комбінованої терапії як основи сучасних рекомендацій показав, що в цілому двокомпонентна терапія нібито відповідала рекомендаціям, але практично всі (95 %) комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та діуретика містили гідрохлоротіазид і каптоприл, що є невідкладною, а не базисною терапією, та еналаприл. Комбінацію периндоприлу та індапаміду різних виробників на момент залучення в дослідження отримували лише 20 хворих, серед них 15 – генеричну комбінацію, 2 – оригінальну, 3 – окремо приймали периндоприл і генеричний індапамід. Усі комбінації блокатора ангіотензину II (БРА) та діуретика теж містили гідрохлоротіазид, а не більш рекомендовані Європейським товариством кардіологів тіазидоподібні діуретики, великою була частка комбінації ІАПФ та АК (20,93 %), БРА та АК (10,56 %), але при перебігу АГ на тлі НМТ/ожиріння ця комбінація може бути, як зазначають нефрологи [17], не дуже потужною. Середні дози компонентів зазначених комбінацій, враховуючи недостатній контроль АТ, також були недостатніми: каптоприлу – 52,6 мг, еналаприлу – 13,66 мг, лізиноприлу – 12,20 мг, раміприлу – 6,25 мг, комбінації периндоприлу/індапаміду – 6,13 мг/2,03 мг. Можна припустити, що це було пов'язано з небажанням лікарів підвищувати далі дозу гідрохлоротіазиду, використовуючи комбінований препарат, оскільки середня доза гідрохлоротіазиду в усіх комбінаціях була вже достатньо великою (18,75–23,60 мг) для отримання можливих відомих побічних ефектів препарату при довготривалому прийомі. Аналогічне можливе пояснення (суттєве підвищення частоти набряків нижніх кінцівок у хворих з АГ та НМТ/ожирінням) стосується і комбінації з АК амлодипіном, що був використаний виключно в дозі 5 мг. При цьому попередня тривалість антигіпертензивної терапії (ненормальний розподіл) становила в середньому близько 2,5 року – 31 міс.

Усе вищезазначене цілком природно обумовило низьку прихильність та низьку задоволеність

попереднім лікуванням. Так, початкова прихильність до лікування (кількість позитивних відповідей) становила 3,33 бала з отриманих повних оцінок 1711 хворих і, відповідно, була низькою у 73,9 % осіб (n=1265) і тільки у 4,0 % (n=68) високою. Не виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між прихильністю до лікування (кількість запитань, на які пацієнт відповів «Так») і такими параметрами, як САТ (p=0,612), ДАТ (p=0,141), вік (p=0,275), стать (p=0,704), що ще раз підкреслило важливість корекції терапії, оскільки навіть наявність у структурі лікування зазначених комбінацій не вплинула позитивно на прихильність до лікування (p=0,243). Задоволеність попереднім лікуванням становила в середньому 2,66 бала (з 5 можливих) при відповіді на запитання, щодо задоволення лікуванням, 2,72 бала – при відповіді на запитання щодо самопочуття, 3,08 – при відповіді на запитання щодо зручності.

Ми вважали необхідним оцінити також матеріальну спроможність застосування терапії, оскільки її, як ми бачимо практично у всіх випадках, повинен був змінити лікар. Було сформульовано тільки одне запитання «Скільки пацієнт готовий платити за лікування за умови його ефективності?» Так, серед отриманих відповідей 1553 хворих середня сума становила 254,97 грн. Що цікаво, у хворих із низькою та високою прихильністю до лікування середня сума майже не відрізнялася – відповідно 255,66 і 265,77 грн. У цілому це відображає повну матеріальну спроможність та бажання подовжувати змінену терапію в разі її ефективності.

Цілком передбачувано, що всім пацієнтам на першому візиті антигіпертензивна терапія була змінена. Тільки двом хворим, які на момент залучення в дослідження отримували оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу та індапаміду, було підвищено дозування без зміни терапії. Пацієнтів, яким було рекомендовано оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду (виробник – «Серв'є», Франція) у дозуванні 2,5/0,625 мг («Ноліпрел аргінін»), було 0,95 %

Таблиця 3

Досягнення контролю рівня артеріального тиску ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) на другому візиті та наявності відповіді на терапію (зниження САТ ≥ 20 мм рт. ст. і ДАТ ≥ 10 мм рт. ст.), $n=1788$

Показник	Кількість пацієнтів	95 % ДІ
Досягнення контролю АТ		
Досягнуто (АТ $\leq 140/90$ мм рт. ст.)	1340 (74,9 %)	72,88–76,90
Не досягнуто (АТ $> 140/90$ мм рт. ст.)	448 (25,1 %)	23,10–27,12
Відповідь на терапію		
Є	1158 (64,8 %)	50,37–54,99
Немає	630 (35,2 %)	45,01–49,63

($n=17$), у дозуванні 5/1,25 мг («Ноліпрел аргінін форте») – 14,07 % ($n=253$), у максимальних дозах 10/2,5 мг («Ноліпрел Бі-форте») – 84,43 % ($n=1518$); 10 (056 %) пацієнтам була призначена інша антигіпертензивна терапія. Оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду та іншу антигіпертензивну терапію рекомендували 17,9 % хворим ($n=309$). Окрім того, що перехід на лікування (за розсудом дослідників) різними дозами оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду був більш патогенетично виправданим у хворих з АГ та НМТ/ожирінням, зміна терапії також сприяла підвищенню ефективності лікування вираженої АГ (кількість препаратів збільшилася до $2,190 \pm 0,446$, але кількість таблеток водночас зменшилася до $1,590 \pm 0,692$).

Оцінка зміненої терапії через 1 міс лікування показала, що її продовжують 99,27 % хворих (8 (0,45 %) осіб не продовжували терапію, 5 (0,28 %) осіб не почали її прийом).

Змінена терапія з використанням оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду переважно в максимальних дозах (10/2,5 мг) привела до істотного зниження АТ (САТ на 16,62 % і ДАТ на 13,93 %), а також до статистично значущого, хоча й невеликого (6,65 %) зменшення середнього показника ЧСС (табл. 2). Для аналізу значущості динаміки АТ та ЧСС і відповіді на терапію було застосовано критерій знакових рангів Вілкоксона (оскільки індивідуальні різниці [Візит 2 – Візит 1] були розподілені ненормально). Загалом 75 % хворих досягли контролю АТ при застосуванні терапії, яка формувалася на значній індивідуальній чутливості до запропонованого лікування (майже 65 %; табл. 3).

Таблиця 4

Динаміка прихильності хворих до лікування у дослідженні SATISFACTION

Прихильність	Початок дослідження ($n=1711$)	Через 1 міс терапії ($n=1687$)
Висока (0 балів)	68 (4,0 %)	563 (33,4 %)*
Помірна (1–2 бали)	378 (22,1 %)	876 (51,9 %)*
Низька (≥ 3 бали)	1265 (73,9 %)	248 (14,7 %)*

* – різниця показників статистично значуща щодо початкового рівня прихильності ($p < 0,05$).

Окрім досягнення в більшості випадків контролю АТ, рекомендована лікарями терапія супроводжувалася позитивними статистично значущими змінами (всі $p < 0,001$, ненормальний розподіл) маси тіла, ІМТ та ОТ у 1781 хворого, що не можна пояснити тільки впливом порад щодо харчування та фізичної активності, оскільки за тривалий час існування АГ вони лікарями надавалися неодноразово. Так, за 1 міс лікування маса тіла зменшилася на $(2,0 \pm 3,3)$ кг, ІМТ – на $0,65$ кг/м², ОТ – на $(2,00 \pm 3,69)$ см, що свідчить про невеликий, але позитивний вплив призначеної терапії на тлі активних порад щодо зміни способу життя.

Проведена корекція антигіпертензивної терапії привела до значного підвищення прихильності до терапії всього за 1 міс лікування (дані 1687 хворих): низька прихильність відзначена тільки у 14,7 % випадків, значно зросла і частка хворих з високою прихильністю – 33,4 % (табл. 4). У цілому прихильність поліпшилася у 71 % пацієнтів, не змінилася – у 26 % і погіршилася лише у 3 % хворих, що збігається з показником частки осіб (3,2 %), яким при оцінці даних контрольованості АГ можливо було рекомендувати інвазивні методи корекції АТ. Аналогічні зміни відбулися і щодо загальної задоволеності терапією: вона поліпшилася у 93,6 %, не змінилася у 3,4 % хворих і погіршилася лише у 3 % пацієнтів. Задоволеність лікуванням через 1 міс терапії з використанням оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду переважно в максимальних дозах становила в середньому 4,4 бала (з 5 можливих) при відповіді на запитання щодо задоволення лікуванням, 4,42 бала – при відповіді на запитання щодо самопочуття, 4,56 бала – при відповіді на запитання щодо зручності.

Аналіз даних щоденників хворих (рис. 2) показав, що, крім інтенсивності зниження АТ, у зростанні прихильності та задоволеності терапією ще має значення поступове зниження АТ, а також

Таблиця 5

Динаміка рівня артеріального тиску протягом 2 місяців терапії у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з надлишковою масою тіла/ожирінням

Показник	Візит 1 (залучення в дослідження)	Візит 3 (через 2 міс терапії)	Δ
САТ, мм рт. ст.	163,15±12,21	130,29±11,58*	-32,87±12,21
ДАТ, мм рт. ст.	95,62±7,78	79,37±6,69*	-16,26±8,93

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на візиті 1 ($p < 0,001$). Обчислено за допомогою знакових рангів Вілкоксона.

Таблиця 6

Досягнення контролю рівня офісного артеріального тиску ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) на третьому візиті та наявності відповіді на терапію (зниження САТ ≥ 20 мм рт. ст. і ДАТ ≥ 10 мм рт. ст.), $n=1766$

Показник	Кількість пацієнтів	95 % ДІ
Досягнення контролю АТ		
Досягнуто (АТ $\leq 140/90$ мм рт. ст.)	1644 (93,1 %)	91,81–94,18
Не досягнуто (АТ $> 140/90$ мм рт. ст.)	122 (6,9 %)	5,82–8,19
Відповідь на терапію		
Є	1430 (81,0 %)	79,08–82,74
Немає	336 (19,0%)	17,26–20,92

мм рт. ст. / скорочень за 1 хв

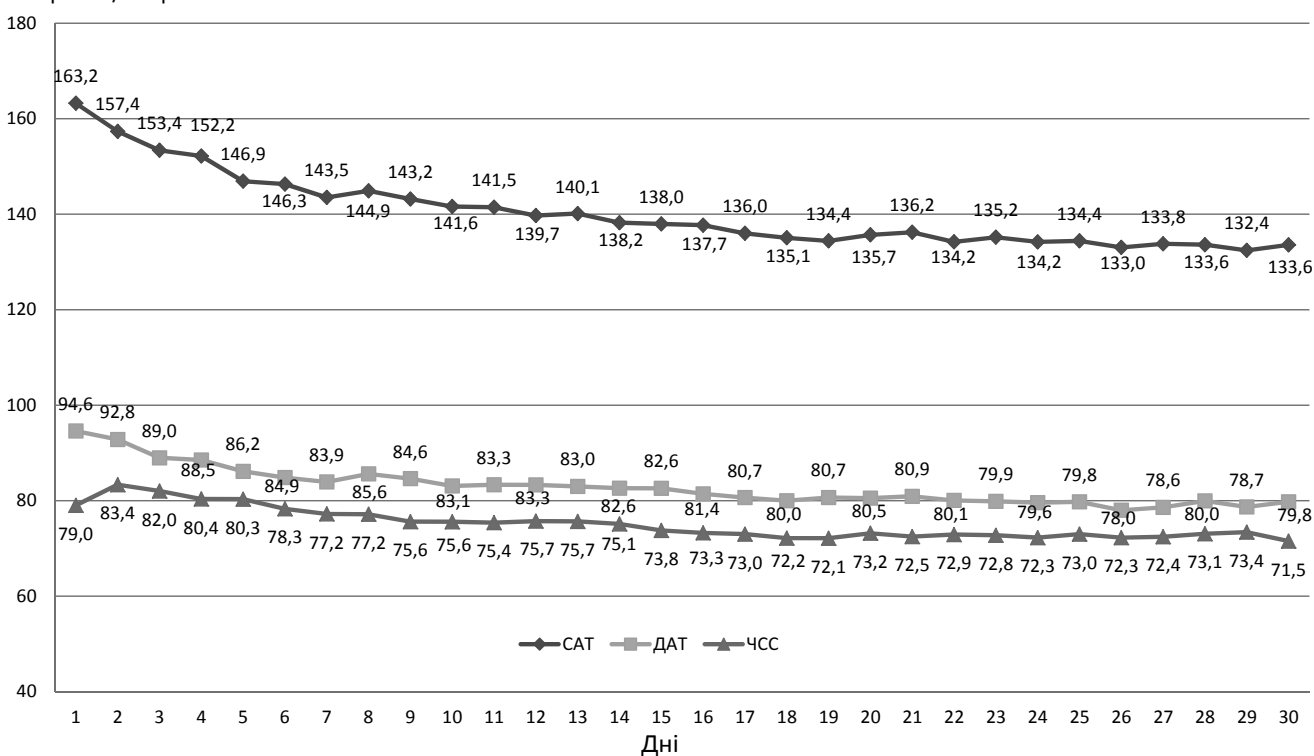


Рис. 2. Зміни показників гемодинаміки на тлі терапії оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду за даними щоденників пацієнтів.

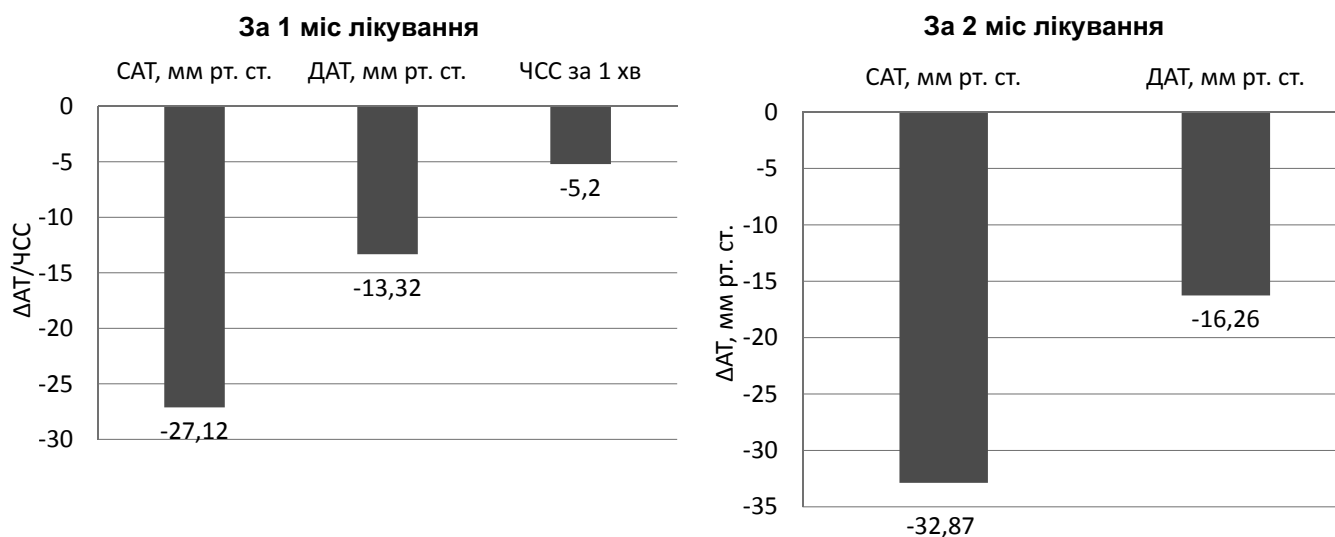


Рис. 3. Динаміка зниження рівня артеріального тиску протягом 2 місяців терапії оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з надлишковою масою тіла/ожирінням. Різниця між показниками на візиті 2 і 3 порівняно з візитом 1 статистично значуща ($p < 0,001$). Обчислено за допомогою знакових рангів Вілкоксона.

ЧСС, оскільки це сприяє зменшенню кількості побічних реакцій, найчастіше головного болю, запаморочення при дуже швидкій зміні гемодинамічних параметрів.

Враховуючи динаміку АТ та переносимості терапії, її подальші зміни на другому візиті (через 1 місяць лікування) відбувалися в малій частці пацієнтів (дані 1793 хворих): зміна дозового

режиму – у 3,5 % ($n=62$), додавання препаратів інших класів – у 3,57 % ($n=64$), відміна інших препаратів із залишенням оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду – у 2,23 % ($n=40$) і відміна терапії – тільки в 0,45 % ($n=8$), що свідчить про високу індивідуальну ефективність і безпечність оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду у

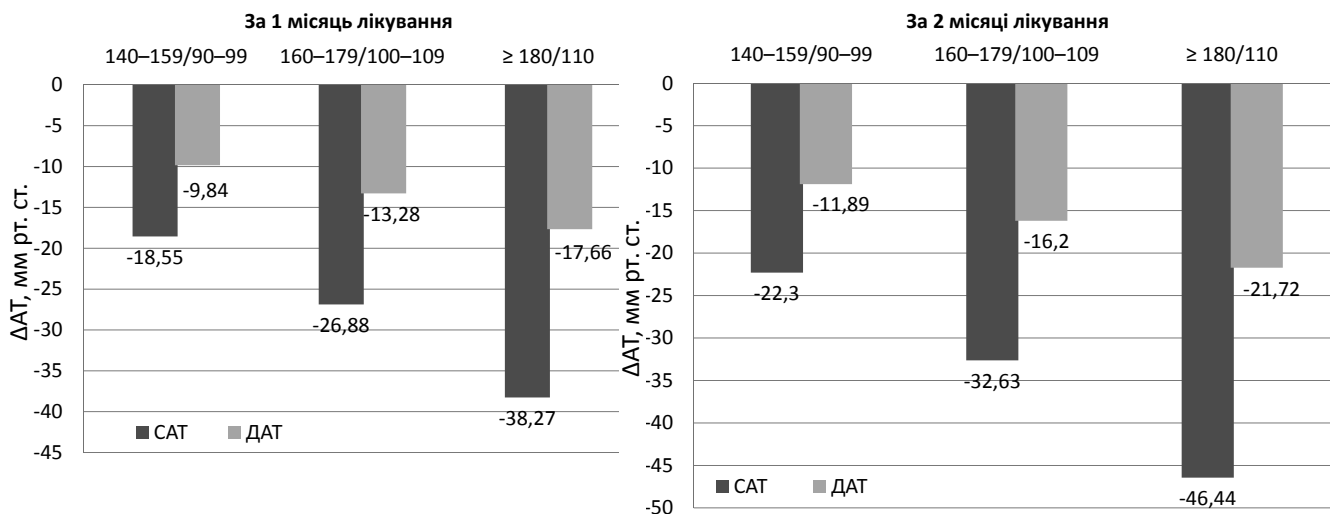


Рис. 4. Динаміка зниження рівня артеріального тиску протягом 2 місяців терапії оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з надлишковою масою тіла/ожирінням, залежно від вихідного рівня артеріального тиску. Різниця між показниками на візиті 2 і 3 порівняно з візитом 1 статистично значуща ($p < 0,001$). Обчислення виконано за допомогою ANOVA з подальшим застосуванням контрастного аналізу.

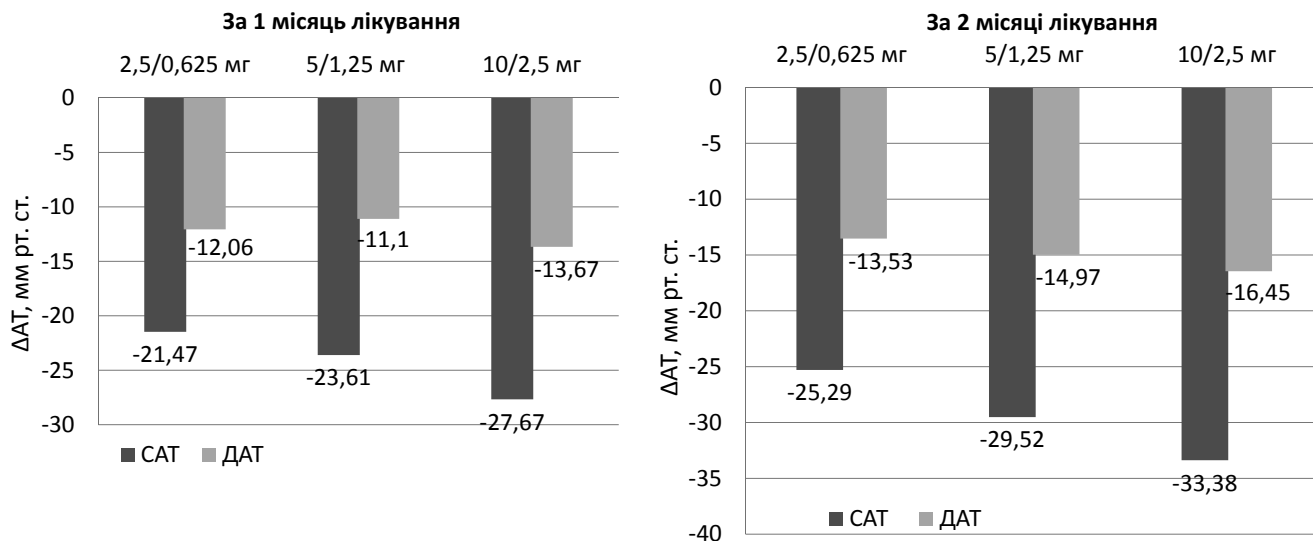


Рис. 5. Динаміка зниження рівня артеріального тиску протягом 2 місяців терапії у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з надлишковою масою тіла/ожирінням, залежно від призначеної лікарем дози оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду. Різниця між показниками на візиті 2 і 3 порівняно з візитом 1 статистично значуща ($p < 0,001$). Обчислення виконано за допомогою ANOVA з наступним застосуванням контрастного аналізу.

хворих з АГ у поєднанні з НМТ/ожирінням. Такі зміни терапії привели до подальшого зменшення кількості таблеток до $1,200 \pm 0,450$ при збереженні комбінованої терапії ($2,200 \pm 0,463$ препарату) і її продовження у 98,9 % хворих.

Через 2 міс від початку лікування було здійснено візит у телефонному режимі, результати якого показали, що продовження призначеної тера-

пії мало подальший статистично значущий вплив на контроль АТ (табл. 5; рис. 3): подальше зниження рівня САТ та ДАТ.

Посилення контролю АТ супроводжувалося практично повною відповіддю залучених хворих на терапію та досягненням контролю АТ (табл. 6).

Аналіз результатів терапії впродовж 1 та 2 міс у різному дозовому режимі оригінальної фіксова-

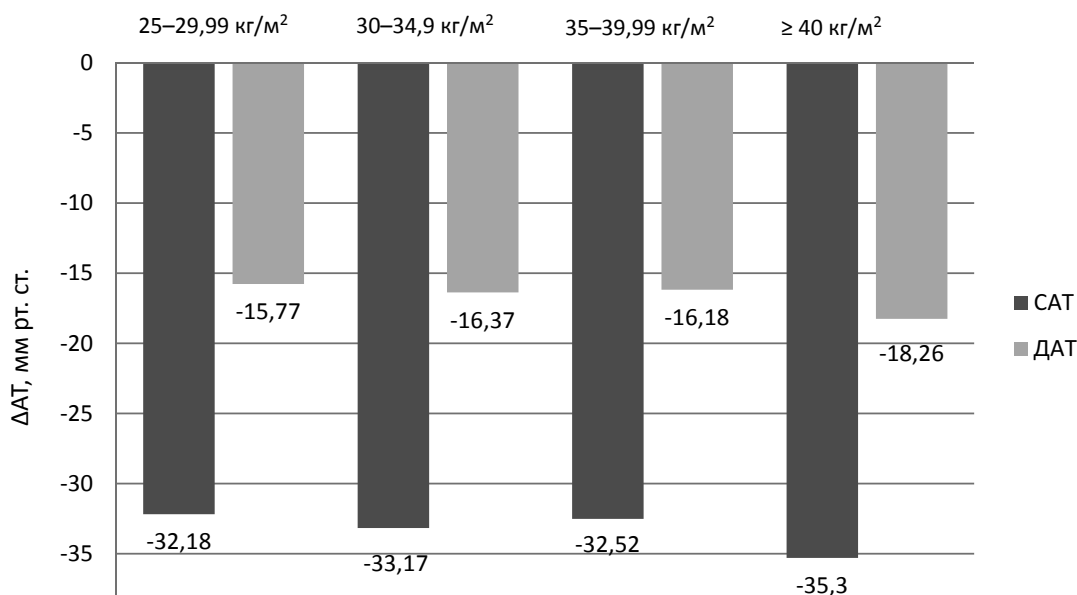


Рис. 6. Динаміка рівня артеріального тиску в підгрупах залежно від значення індексу маси тіла на момент залучення в дослідження. Різниця між показниками на візиті 2 і 3 порівняно з візитом 1 статистично значуща ($p < 0,001$). Обчислення виконано за допомогою ANOVA з наступним застосуванням контрастного аналізу.

Таблиця 7

Динаміка рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску після переведення на прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду залежно від терапії на момент залучення в дослідження

Терапія на момент залучення (кількість хворих)	АТ, мм рт. ст.	Візит 1	Візит 2	Візит 3
Бета-адреноблокатори (n=58)	САТ	158,69±14,14	134,28±13,32*	129,46±7,67*
	ДАТ	95,66±7,34	83,14±8,45*	80,16±6,33*
ІАПФ (n=410)	САТ	162,31±11,71	133,95±10,68*	128,60±8,16*
	ДАТ	94,89±7,51	81,31±7,39*	78,57±6,07*
БРА (n=158)	САТ	162,09±11,87	135,11±11,83*	129,75±8,02*
	ДАТ	94,74±7,02	82,72±6,83*	79,55±6,01*
Діуретики (n=5)	САТ	149,00±10,84	136,00±8,94*	127,00±4,47*
	ДАТ	86,00±8,94	78,00±4,47*	79,00±10,25*
АК (n=56)	САТ	162,25±14,37	138,52±11,87*	131,36±7,52*
	ДАТ	94,20±9,46	83,27±7,92*	79,82±4,93*
ІАПФ + діуретик (n=259)	САТ	164,52±12,80	135,60±11,69*	130,10±9,42*
	ДАТ	96,90±11,51	81,74±7,76*	79,29±6,88*
ІАПФ + АК (n=180)	САТ	164,30±11,34	137,07±10,93*	130,88±8,44*
	ДАТ	96,36±7,33	82,54±7,74*	79,57±6,87*
БРА + діуретик (n=125)	САТ	162,44±11,44	134,68±11,93*	129,02±7,68*
	ДАТ	95,89±7,26	81,41±8,89*	78,24±6,59*
БРА + АК (n=67)	САТ	165,45±8,88	137,00±10,88*	130,20±7,45*
	ДАТ	95,12±7,72	83,00±8,84*	80,44±6,02*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на візиті 1 (p<0,001).

ної комбінації периндоприлу й індапаміду також продемонстрував ефективне зниження САТ і ДАТ (p<0,001, незалежно від початкового рівня АТ; *рис. 4*), що навіть дещо збільшувалося до кінця 2-го місяця терапії. Нами також був проведений аналіз ефективності антигіпертензивної терапії залежно від потужності призначеного лікарем-дослідником дозового режиму цієї комбінації (*рис. 5*), який виявив, що залежно від ступеня підйому АТ на початку дослідження та інтенсивності відповіді на терапію всі режими дозування є індивідуально ефективними щодо контролю АТ у хворих з АГ у поєднанні з НМТ/ожирінням. Ще одним дуже важливим аспектом результатів дослідження був аналіз динаміки АТ у хворих, які на початку дослідження вже отримували двокомпонентну антигіпертензивну терапію. Результати цього аналізу (*табл. 7*) у виділених підгрупах

(ІАПФ та діуретика; БРА та діуретика; ІАПФ та АК; БРА та АК) показали, що для хворих з АГ у поєднанні з НМТ/ожирінням саме терапія оригінальною фіксованою комбінацією ІАПФ периндоприлу та тіазидоподібного діуретика індапаміду, на відміну від поєднання ІАПФ або БРА з гідрохлоротіазидом або АК, є ефективнішою. У невеликій групі пацієнтів (n=15), які на момент залучення в дослідження отримували генеричну комбінацію периндоприлу й індапаміду в середній дозі 6,67/2,08 мг відповідно, зміна лікарем-дослідником терапії на лікування оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду в середній дозі 9,33/2,33 мг привела до додаткового зниження АТ з 163,87/101,8 до 131/80,7 мм рт. ст. (p<0,001) через 1 міс і до 127,00/80,27 мм рт. ст. (p<0,001) через 2 міс терапії та досягнення контролю АТ < 140/90 мм рт. ст.

у всіх 15 хворих через 2 міс терапії. Але це потребує подальших досліджень, враховуючи невеликий розмір групи.

Аналіз результатів терапії упродовж 2 міс оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду, переважно в максимальних дозах, у підгрупах пацієнтів залежно від значення ІМТ на момент залучення в дослідження продемонстрував ефективне зниження САТ і ДАТ ($p < 0,001$), незалежно від початкового рівня ІМТ (рис. 6).

Майже всі пацієнти (99,3 %) добре переносили прийом фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду. Загалом протягом періоду спостереження зафіксовано 14 випадків побічних реакцій у 12 (0,67 %) учасників дослідження, які приймали оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду. Найчастіше, але менше ніж в 1 % випадків, спостерігалися гіпотензія (7; 0,4 %), сухий кашель (3; 0,17 %), головний біль ($n=2$; 0,1 %). За період спостереження спостерігалися свербіж ($n=1$; 0,06 %) та загальна слабкість ($n=1$; 0,06 %).

ОБГОВОРЕННЯ

Попередні дослідження лікування оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду у хворих із ЦД, окрім загальновідомого ADVANCE [13], довели доцільність використання оригінальної фіксованої комбінації ІАПФ периндоприлу та тіазидоподібного діуретика індапаміду навіть у хворих зі значними метаболічними порушеннями. Ще одним великим міжнародним дослідженням, в якому з'ясувався вплив оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду у хворих з НМТ/ожирінням, був субаналіз дослідження PROGRESS [6], в якому це лікування у 6105 пацієнтів з АГ та цереброваскулярними захворюваннями було майже вдвічі ефективнішим у хворих з ІМТ $\geq 27,9$ кг/м² порівняно з хворими з АГ з нормальною або зниженою масою тіла.

Враховуючи раннє порушення функції нирок у хворих з АГ та НМТ/ожирінням, на увагу заслуговує ще низка досліджень, проведених безпосередньо в українській популяції. Так, у дослідженні СКІФ-2 [1] було встановлено, що зниження АТ з 161,9/95,2 мм рт. ст., що відповідає нашій обстеженій популяції, при лікуванні оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу та індапаміду протягом 12 тиж супроводжується аналогічним і також поступовим зниженням АТ (САТ – на 34,7 мм рт. ст. та ДАТ – на 16,5 мм рт. ст.) з одночасним поліпшенням функції нирок за даними швидкості клубочкової фільтрації

(зростання з 84,3 до 94,7 мл/хв; $p < 0,001$). Подібні результати отримані також у дослідженні ПРАКТИК [3] з лікуванням оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу та індапаміду в максимальних дозах (10/2,5 мг) 762 пацієнтів з АГ та ЦД, де також до кінця 3-го місяця лікування спостерігали значне зниження АТ (САТ – на 44,7 мм рт. ст., ДАТ – на 21,2 мм рт. ст.), яке реєструвалося, як і в нашому дослідженні, вже на 30-ту добу і дещо зростало протягом подальшої терапії.

Таку високу ефективність оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду, переважно в максимальних дозах (10/2,5 мг) у нашому дослідженні, у хворих з АГ та НМТ/ожирінням, що вже приймали комбіновану терапію модуляторами РААС та діуретиком, слід значною мірою віднести за рахунок переваг терапії індапамідом перед гідрохлоротіазидом. Так, у дослідженні FORTISSIMO [12], присвяченому підвищенню ефективності антигіпертензивної терапії у хворих з недостатньо контрольованим АТ, використання оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду переважно в максимальних дозах у 307 хворих із тяжкою АГ на протигагу попередньої терапії з гідрохлоротіазидом приводило вже за 2 тиж до зниження САТ на 21,2 мм рт. ст., а ДАТ – на 8 мм рт. ст., і 8 із 10 хворих досягали контролю АТ $\leq 140/90$ мм рт. ст. Аналогічна порада надається і в останніх американських рекомендаціях 2020 р. [16], в яких для хворих з АГ у поєднанні з НМТ/ожирінням рекомендовано використовувати насамперед ІАПФ та тіазидоподібний діуретик. Підсумовуючи, можна сказати, що терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу та індапаміду особливо в режимі максимальних доз (10/2,5 мг) для означеної категорії хворих із АГ, залучених у наше репрезентативне дослідження, наближене до умов клінічної практики, більшою мірою відповідає вимогам цих рекомендацій 2020 р., а саме: ґрунтується на широкій доказовій базі; одноразовому прийомі препарату; доступності й економічній ефективності; добрій переносимості; і на доведенні в цьому дослідженні переваг лікування препаратом саме в конкретній групі хворих, де він використовувався.

ВИСНОВКИ

1. Надлишкова маса тіла та ожиріння у хворих з артеріальною гіпертензією в українській популяції з'являються вже в ранньому віці, мають абдомінальний тип, більшість хворих – жінки працездатного віку.

2. Артеріальна гіпертензія на тлі надлишкової маси тіла/ожиріння є тяжкою (78 %), незважаючи на прийом у 62 % пацієнтів двох та більше антигіпертензивних препаратів, що обумовлює низьку задоволеність та дуже низьку прихильність до лікування.

3. Практично всі хворі мають бажання та соціальну спроможність отримати призначену лікарем патогенетично обґрунтовану терапію.

4. Терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду переважно в максимальних дозах у попередньо лікованих хворих з артеріальною гіпертензією на тлі надлишкової маси тіла/ожиріння: 1) є ефективною, знижує рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску пропорційно до рівня вихідного артеріального тиску; зниження сягає до 46 мм рт. ст. для систолічного та 22 мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску в групі хворих з артеріальною гіпертензією 3-го ступеня; 2) дозволяє досягти рівня офісного артеріально-

го тиску $\leq 140/90$ мм рт. ст. у 74,9 % хворих за один місяць лікування та досягти майже повного (93,09 %) контролю рівня артеріального тиску за 2 місяці, незалежно від кількості попередньо призначених препаратів у моно- та комбінованій терапії та рівня попередньої прихильності й задоволеності лікуванням; 3) зменшує кількість таблеток на добу (1,53–1,20), але не кількість препаратів (1,76–2,20).

5. Терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду переважно в максимальних дозах (84,4 %) довела свою найбільшу патогенетичну та соціальну обґрунтованість у хворих з переважно тяжкою артеріальною гіпертензією (78 %) на тлі надлишкової маси тіла/ожиріння і може вважатися терапією першої лінії в таких хворих.

Обмеження дослідження. Нетривалий строк спостереження за хворими (2 місяці). Відсутність детальних даних щодо основних біохімічних констант та рівня швидкості клубочкової фільтрації.

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

Література

1. Маньковський Б.М., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования СКИФ-2 // Ліки України.– 2010.– № 8 (144).– С. 50–54.
2. Мітченко О.І., Мамедов М.Н., Колесник Т.В. та ін. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння // Міжнар. ендокринолог. журн.– 2015.– № 3 (67).– С. 13–19.
3. Сиренко Ю.Н., Маньковський Б.Н., Радченко А.Д., Кушнір С.Н. Результати проспективного відкритого дослідження по оцінці антигіпертензивної ефективності і переносимості Нолипрела Би-форте у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією і сахарним діабетом 2-го типу (исследование ПРАКТИК) // Артеріальна гіпертензія.– 2012.– № 4.– С. 9–23.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (Issue 33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Booth H.P. Severity of obesity and management of hypertension, hypercholesterolaemia and smoking in primary care: population-based cohort study // J. Human Hypertension.– 2016.– Vol. 30.– P. 40–45.
6. Czernichow S., Ninomiya T., Huxley R. et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals. the perindopril protection against recurrent stroke study trial // Hypertension.– 2010.– Vol. 55 (5).– P. 1193–1198.
7. 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.
8. Grassi G. How to treat hypertension in obese // E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.– 2013.– Vol. 12, № 2. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-12/How-to-treat-hypertension-in-the-obese>
9. Grover S.A. et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study // Lancet Diabetes Endocrinol.– 2015.– Vol. 3 (Issue 2).– P. 114–122. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70229-3.
10. Jiang S.-Z., Wen Lu, Xue-Feng Zong et al. Obesity and hypertension (Review) // Experimental and therapeutic medicine.– 2016.– Vol. 12.– P. 2395–2399.
11. Jordan J., Yumuk V., Schlaich M. et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension // J. Hypertension.– 2012.– Vol. 30 (Issue 6).– P. 1047–1055. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283537347.
12. Karpov Y. Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult to Control Hypertension: The FORTISSIMO Study // Clin. Drug. Investig.– 2017.– Vol. 37.– P. 207–217. doi: 10.1007/s40261-016-0479-7.
13. Patel A., MacMahon S. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized trial // Lancet.– 2007.– Vol. 370.– P. 829–840.

14. Reisin E., Jack A.V. Obesity and Hypertension: Mechanisms, Cardio-Renal Consequences, and Therapeutic Approaches // *Med. Clin. North. Am.*– 2009.– Vol. 93.– P. 733–751.
15. Rocchini A.P., Key J., Bondie D. et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents // *New Engl. J. Med.*– 1989.– Vol. 321 (9).– P. 580–585.
16. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines // *Hypertension.*– 2020.– Vol. 75 (Issue 6).– P. 1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSION.AHA.120.15026.
17. Wenzel U., Benndorf R., Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients // *Semin. Nephrol.*– 2013.– Vol. 33.– P. 66–74.

Интенсификация антигипертензивной терапии у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением по данным украинского исследования SATISFACTION

Е.А. Коваль от имени группы исследователей SATISFACTION

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Цель исследования – определить профиль пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) $25–29,9$ кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), которые не достигают офисного артериального давления (АД) $< 140/90$ мм рт. ст. при применении терапии антигипертензивными препаратами.

Материалы и методы. В многоцентровое открытое обсервационное исследование 185 врачами общей практики/терапевтами последовательно на приеме включено 1798 больных с АГ, офисным АД $> 140/90$ мм рт. ст. и избыточной массой тела/ожирением. Проведен опрос по стандартному опроснику, общеклиническое обследование, измеряли ИМТ, окружность талии (ОТ), даны рекомендации по физической активности и питанию, осуществлена коррекция антигипертензивной терапии на усмотрение врача. На втором визите через 1 мес проведен контроль АД, оценена эффективность назначенной терапии, изменения массы тела, ИМТ и ОТ, приверженность к терапии. Третий визит, еще через 1 мес, проходил в телефонном режиме.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил $(59,06 \pm 11,38)$ года, женщин было 1203 (66,9 %). Избыточная масса тела отмечена в 33,4 % случаев, ожирение – в 66,6 % случаев. Средняя масса тела составила $(92,06 \pm 14,03)$ кг, ИМТ – $(32,38 \pm 4,55)$ кг/м², ОТ у мужчин – $(104,92 \pm 12,74)$ см, у женщин – $(99,32 \pm 12,74)$ см, то есть доминировал абдоминальный тип ожирения. Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний отмечен у 60,7 % лиц, при этом никогда не курили 63,6 %. Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе зафиксированы у 11,06 % лиц. Уровень систолического АД (САД) составил $(163,15 \pm 12,21)$ мм рт. ст., диастолического (ДАД) – $(95,62 \pm 7,78)$ мм рт. ст., частота сокращений сердца (ЧСС) – $(78,16 \pm 8,98)$ в 1 мин, то есть наблюдалась преимущественно тяжелая АГ. На момент включения в исследование один антигипертензивный препарат принимали 38,4 % больных, два – 47,8 %, три и более – 13,8 % (преимущественно модуляторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в комбинации с антагонистами кальция и гидрохлоротиазидом, более половины – в форме отдельных препаратов). Начальная приверженность к лечению (количество положительных ответов) составила 3,33 балла и была низкой у 73,9 % больных и только у 4,0 % – высокой. Врачами на первом визите была изменена антигипертензивная терапия: 84,43 % пациентов была рекомендована оригинальная фиксированная комбинация периндоприла и индапамида в дозе 10/2,5 мг; 14,07 % пациентов – в дозе 5/1,25 мг; 0,95 % пациентов – в дозе 2,5/0,625 мг; 0,56 % пациентов назначена другая антигипертензивная терапия. Через 1 мес лечения САД снизилось на $(27,12 \pm 13,70)$ мм рт. ст., ДАД – на $(13,32 \pm 9,08)$ мм рт. ст., ЧСС – на $(5,20 \pm 8,16)$ в 1 мин (все $p < 0,001$), что привело к контролю АГ у 74,9 % лиц и улучшению приверженности к лечению ($p < 0,05$). Дальнейшее лечение в течение месяца привело к дальнейшему снижению АД. Среднее САД через 2 мес составило $(130,29 \pm 11,58)$ мм рт. ст., ДАД – $(79,37 \pm 6,69)$ мм рт. ст., снизившись от начального уровня на $(32,87 \pm 12,21)$ и $(16,26 \pm 8,93)$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Все изменения АД имели дозозависимый характер (доза оригинальной фиксированной комбинации периндоприла и индапамида) и были максимальными при применении комбинации с дозировкой 10/2,5 мг. От характера предыдущего лечения, возраста обследованных эффективность лечения и приверженность к терапии не зависели. Контроль АД был достигнут у 93,09 % пациентов, приверженность к лечению улучшилась у 71 %.

Выводы. Терапия оригинальной фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида преимущественно в максимальных дозах (10/2,5 мг) у предварительно леченных больных с АГ и избыточной массой тела/ожирением является эффективной, позволяет достичь контроля АД в течение 2 мес терапии у 93 % больных независимо от возраста, а также значительно улучшить приверженность к терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, лечение, периндоприл, индапамид, фиксированная комбинация.

Intensification of antihypertensive therapy in patients with uncontrolled arterial hypertension and overweight/obesity based on results of Ukrainian study SATISFACTION

O.A. Koval on behalf of the SATISFACTION research group

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

The aim – to define the profile of patients with the arterial hypertension (AH) and overweight (body mass index (BMI): 25–29.9 kg/m²) or obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) who do not achieve office blood pressure (BP) < 140/90 mm Hg with the antihypertensive therapy.

Materials and methods. One hundred eighty five (185) general practitioners/primary care doctors consecutively, at the visits enrolled 1798 patients with AH, office BP > 140/90 mm Hg and overweight/obesity into the multicenter, open-label, observational, epidemiological study. The patients were surveyed using the standard questionnaire, they had the general clinical examination, their BMI and waist circumference (WC) were measured, they received recommendations regarding the physical activity and nutrition and their antihypertensive therapy was adjusted at the doctor discretion. After 1 month, at Visit 2, BP was monitored, efficacy of the prescribed therapy was evaluated and changes of body weight, BMI, WC and compliance were assessed. After another 1 month, Visit 3 was conducted by telephone.

Results and discussion. Mean age of patients was 59,06±11,38 years; there were 1203 females (66.9 %). Overweight was recorded in 33.4 % of patients and obesity in 66.6 % of patients. Mean body weight was 92.06±14.03 kg, BMI was 32.38±4.55 kg/m², WC in males was 104.92±12.74 cm, in females –99.32±12.74 cm, i.e. abdominal obesity was prevailing. Family history of cardiovascular diseases was reported in 60.7 % of patients and 63.6 % have never smoked. Diabetes mellitus or impaired glucose tolerance was observed in 11.06 % of patients. The systolic BP (SBP) was 163.15±12.21 mm Hg, diastolic BP (DBP) was 95.62±7.78 mm Hg, heart rate (HR) was 78.16±8.98 per minute, i.e. in general, severe AH was recorded. At enrolment 38.4 % of patients received one antihypertensive product, 47.8 % of patients received two products and 13.8 % of patients received three and more products (generally renin-angiotensin-aldosterone system modulators in combination with the calcium antagonists and hydrochlorothiazide, more than half – as individual products). Initial compliance (quantity of positive responses) was 3.33 scores and was low in 73.9 % of patients and high only in 4.0 % of patients. Doctors changed the antihypertensive therapy at Visit 1: 84.43 % of patients were recommended the original fixed combination of perindopril and indapamide at 10/2.5 mg; 14.07 % of patients – at 5/1.25 mg; 0.95 % of patients – at 2.5/0.625 mg; 0.56 % of patients were prescribed another antihypertensive therapy. Following 1-month therapy, SBP decreased by 27.12±13.70 mm Hg, DBP decreased by 13.32±9.08 mm Hg, HR decreased by 5.20±8.16 per minute (all p<0.001), which ensured AH control in 74.9 % of patients and improved compliance (p<0.05). Further 1-month treatment led to further decrease in BP. After 2 months, the mean SBP was 130.29±11.58 mm Hg, DBP was 79.37±6.69 mm Hg; it decreased from baseline by 32.87±12.21 and 16.26±8.93 mm Hg (p<0.0001). All BP changes were dose-dependant (dose of the original fixed combination of perindopril and indapamide) and were the highest when the combination at 10/2.5 mg was used. Therapy efficacy and compliance did not depend on the previous treatment or age of patients. BP control was achieved in 93.09 % of patients and compliance improved in 71 %.

Conclusions. Therapy with the original fixed combination of perindopril and indapamide, generally at the highest dose (10/2.5 mg) in previously treated patients with AH and the overweight/obesity is effective and allows to reach BP control after 2-month therapy in 93 % of patients regardless their age and also to significantly improve the compliance.

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, treatment, perindopril, indapamide, fixed combination.

Список лікарів – учасників дослідження SATISFACTION

Авдєєнко І.М. (Київ), Алексєєва Г.П. (Біла Церква), Альчинський І.В. (Хмельницький), Білецька О.В. (Дніпро), Білоус Т.Д. (Київ), Білявська О.О. (Херсон), Богдан О.С. (Львів), Богданова Н.М. (Київ), Бойко І.О. (Київ), Бондаренко І.В. (Київ), Бондаренко Р.Ю. (Івано-Франківськ), Бондарук В.В. (Полтава), Бородай М.М. (Полтава), Бочарова Л.І. (Дніпро), Броннікова Т.В. (Харків), Брусніцина О.В. (Одеса), Буштрук С.А. (Дніпро), Волошина Н.Ю. (Київ), Вольська Л.В. (Запоріжжя), Гаврилова Ю.С. (Дніпро), Гаврилюк Л.М. (Хмельницький), Гайдук О.І. (Львів), Гаращук Л.Л. (Вінниця), Гарник В.В. (Вінниця), Герасименко Л.М. (Запоріжжя), Геращенко О. В. (Київ), Голубовська Ф.Б. (Суми), Горошко Ю.Р. (Івано-Франківськ), Горпинченко І.В. (Суми), Грабарова-Головко С.В. (Київ), Гричаненко Т.І. (Черкаси), Грищенко Н. А. (Чернігів), Грищук І.Ю. (Львів), Грищук О.П. (Київ), Громова Т.П. (Одеса), Давиденко Н.П. (Чернігів), Дакаленко О.В. (Дніпро), Демченко О.М. (Житомир), Джерелюк К.С. (Херсон), Диранова Л.П. (Черкаси), Дубовик О.В. (Одеса), Дячук І.А. (Київ), Євстратєва О.В. (Миколаїв), Ємчура О.Р. (Миколаїв), Єфремова О.Ю. (Харків), Заболотня М.М. (Біла Церква), Загребельна О.А. (Дніпро), Зворська І.М. (Львів), Земенкова Н.С. (Львів), Зенченко Н.Ю. (Одеса), Зеркевич Г.М. (Івано-Франківськ), Зозуля І.В. (Чернігів), Іванова Г.В. (Одеса), Івашенко О.П. (Суми), Ігнатова І.Г. (Київ), Казимірова О.О. (Кривий Ріг), Карпенко В.П. (Хмельницький), Касян А.І. (Кривий Ріг), Каширська Н.М. (Миколаїв), Кириленко М.Ю. (Київ), Кірова О.І. (Харків), Клочко А.О. (Київ), Коваль Н.Г. (Дніпро), Коваль С.С. (Біла Церква), Кокітько О.І. (Запоріжжя), Кокош Н.О. (Львів), Колесникова Ю.В. (Хмельницький), Коломієць А.О. (Суми), Копак О.С. (Львів), Коптева О.В. (Дніпро), Корець Л.Г. (Львів), Костюкова О.А. (Дніпро), Краснікова К.Ю. (Дніпро), Красюк О.М. (Київ), Кривицька А.М. (Полтава), Кріпка Ю.В. (Одеса), Кропивко В.П. (Запоріжжя), Крошка Н.В. (Житомир), Крупська Л.В. (Харків), Кудрінська М.Ф. (Миколаїв), Кулакова І.В. (Харків), Кулікова Т.А. (Запоріжжя), Кутарева С.Ю. (Дніпро), Куценко Т.Ф. (Львів), Лавренова І.Б. (Миколаїв), Ларічева Л.О. (Біла Церква), Левченко О.В. (Чернігів), Лелик В.В. (Львів), Лесняк О.С. (Львів), Лисенко С.С. (Полтава), Литвинчук Т.О. (Житомир), Логвинова В.А. (Запоріжжя), Лозицька А.В. (Полтава), Лоха Н.І. (Полтава), Лукашук В.В. (Київ), Ляшиченко І.М. (Київ), Мазина О.В. (Харків), Мазур П.В. (Київ), Малишко Н.В. (Дніпро), Маргітич В.В. (Одеса), Марчук О.А. (Одеса), Масленнікова Н.В. (Дніпро), Махнович М.С. (Запоріжжя), Мельничук Ю.Д. (Київ), Мостова Л.В. (Миколаїв), Мохонько А.В. (Чернігів), М'ягка Л.Д. (Одеса), Нагайло В.І. (Черкаси), Надушний М.І. (Київ), Непотрібна А.А. (Київ), Никитюк Н.Р. (Запоріжжя), Норченко Н.Г. (Київ), Овчаренко Н.П. (Харків), Олексюк Л.Я. (Вінниця), Олійник О.В. (Херсон), Осадча А.В. (Одеса), Павленко Т.В. (Харків), Парамуд Н.В. (Львів), Парлагашвілі О.М. (Дніпро), Пелих Л.С. (Харків), Петріщак О.В. (Івано-Франківськ), Письменнікова Л.О. (Дніпро), Піковська О.М. (Житомир), Пілецька І.Я. (Львів), Політовська О.В. (Київ), Поліщук Н.С. (Харків), Полтавець К.М. (Полтава), Попова Н.Г. (Одеса), Портянко О.В. (Дніпро), Посільська Н.П. (Львів), Пристайко М.О. (Київ), Проніна Л.Ю. (Київ), Рафальська Н.С. (Харків), Рехман Л.М. (Львів), Рильська І.М. (Вінниця), Розгонюк К.М. (Вінниця), Романенко Н.В. (Кривий Ріг), Рощина О.В. (Київ), Рудяга Т.М. (Харків), Савчин І.С. (Житомир), Саченко Т.П. (Одеса), Сидоренко Л.В. (Харків), Синельниченко Т.В. (Київ), Сідельнікова Т.В. (Хмельницький), Скалицький М.О. (Харків), Скічко Н.С. (Вінниця), Солдаткіна Н.А. (Суми), Соломонюк Н.В. (Вінниця), Співаковська А.А. (Черкаси), Ставицький Є.А. (Київ), Старенька М.Й. (Львів), Стець О.Р. (Дніпро), Субоч Т.В. (Одеса), Сухоряба С.Г. (Хмельницький), Суярко О.В. (Бровари), Терещенко Н.М. (Київ), Тимченко Т.В. (Харків), Ткаченко В.В. (Київ), Туканова Г.В. (Дніпро), Тяпкіна О.О. (Дніпро), Угненко К.С. (Херсон), Фадеєва Н.І. (Харків), Федоров В.М. (Харків), Філоненко О.П. (Черкаси), Хасанова І.В. (Київ), Царичанська Л.І. (Біла Церква), Чепьолкіна О.О. (Запоріжжя), Чернієнко В.Г. (Одеса), Чижиковська Ю.О. (Київ), Чорній Л.Б. (Львів), Шаповал Т.О. (Одеса), Шаповалова Т.Б. (Харків), Шевцова Ю.М. (Суми), Шеремета Н.А. (Вінниця), Шкурупська М.В. (Одеса), Шостак Г.О. (Запоріжжя), Шубала Н.Я. (Херсон), Щербакова Н.О. (Одеса), Юрків С.М. (Херсон), Яворська І.В. (Кривий Ріг), Яковчук О.С. (Київ), Ярмо О.А. (Львів), Ярошик Н.Я. (Львів), Ясиницька О.Є. (Львів), Яценко Т.М. (Харків)

Концентрація розчинного ST2 у плазмі крові та дисфункція серця в пацієнтів з есенціальною гіпертензією

Д.А. Багрій, О.Л. Старжинська, В.М. Жебель

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Мета роботи – оцінити роль розчинного ST2 (sST2) як можливого біомаркера ремоделювання та дисфункції серця у хворих з есенціальною гіпертензією (ЕГ) різної тяжкості.

Матеріали і методи. Обстежено 150 чоловіків з підтвердженою ЕГ різної тяжкості та 70 чоловіків без серцево-судинних захворювань, репрезентативних за віком, які становили контрольну групу. Критерії залучення в дослідження: вік 40–60 років, чоловіча стать, верифікований діагноз ЕГ. Рівень sST2 у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу.

Результати та обговорення. Встановлено, що концентрація пептиду в плазмі крові в чоловіків без серцево-судинних захворювань статистично значуще не корелює з віком та особливостями конституції, функцією нирок, станом системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, морфометричними показниками серця. У пацієнтів з ЕГ середній рівень sST2 у плазмі крові статистично значуще вищий, ніж у осіб контрольної групи. Виявлено, що до статистично значущого зростання концентрації пептиду в плазмі крові у хворих з ЕГ призводить формування гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), незалежно від її типу, та діастолічної дисфункції серця. Також у пацієнтів з ЕГ і фракцією викиду (ФВ) ЛШ менше 40 % концентрація пептиду статистично значуще більша, ніж у хворих зі збереженою ФВ ЛШ.

Висновки. Таким чином, у чоловіків з ЕГ різної тяжкості рівень sST2 у плазмі крові статистично значуще вищий, ніж у осіб без серцево-судинних захворювань. В обох випадках концентрація пептиду в плазмі крові не пов'язана з віком та особливостями конституції. У пацієнтів з неускладненою ЕГ статистично значуще вищі рівні sST2 асоціюються з розвитком гіпертрофії ЛШ, незалежно від її типу, та з порушенням діастолічної функції серця. У разі розвитку серцевої недостатності на тлі ЕГ рівень sST2 у плазмі крові також статистично значуще вищий, особливо при формуванні систолічної дисфункції серця з ФВ ЛШ < 40 %.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, розчинний ST2, гіпертрофія лівого шлуночка.

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) продовжує невинно зростати. За оцінками фахівців Європейської асоціації кардіологів, 30–45 % дорослого населення має підвищений артеріальний тиск (АТ) [18]. Найбільшу небезпеку для хворих з АГ становить ураження органів-мішеней. Такі фатальні наслідки стійкого підвищення АТ, як інсульт, інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність (СН), визначають левову частку випадків смерті для цієї когорти пацієнтів. Найбільшу загрозу становить пошкодження міокарда, зокрема з формуванням гіпертрофії лівого

шлуночка (ГЛШ). Відомо, що збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) на 50 г/м² пов'язують зі зростанням ризику серцево-судинних подій на 50 % [18]. Формування ж ГЛШ утричі збільшує ризик розвитку ІМ та смерті. Отже, вчасна діагностика ремоделювання серця та його можливої дисфункції – важливий аспект ведення хворих з АГ. На цей час у кардіології активно поширюється практика застосування біохімічних маркерів різноманітних патологічних процесів чи станів, що досить зручно для скринінгових обстежень. Як такий біомаркер, з огляду на

встановлені факти щодо місця пептиду у фізіології серцево-судинної системи, може бути використаний розчинний ST2 (sST2) – стимулювальний фактор росту з родини інтерлейкінів.

Відомо, що пептид є представником сімейства рецепторів до інтерлейкіну-1, експресується на кардіоміоцитах, фібробластах та ендотеліальних клітинах. Пептид sST2 є розчинним рецептором та має пару – ізоформу ST2L у вигляді трансмембранного рецептора. Лігандом sST2 є цитокін – інтерлейкін-33 (IL-33). Система IL-33/ST2 задіяна в різноманітних процесах, зокрема регулює запальну відповідь та кардіопротекцію. Встановлено, що підвищення рівня розчинної форми ST2 провокується стимулами, які потенціюють міокардіальний фіброз: біомеханічним розтягненням та ангіотензином II [17]. З IL-33 пов'язують захисну відповідь кардіоміоцитів на пошкодження, у той час як sST2 працює як розчинний рецептор та блокує кардіопротективний ефект IL-33 [9]. Таким чином, рівень sST2 у крові може виступати маркером патологічного ремоделювання серця в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

На сьогодні низкою експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що рівень sST2 у плазмі крові суттєво зростає в разі розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), АГ та СН. Е.О. Weinberg та співавтори показали, що концентрація пептиду у хворих з ІМ статистично значуще підвищується та корелює з рівнем креатинфосфокінази [17]. Інші дослідники виявили, що високий показник sST2 асоціюється з ризиком смерті від наслідків ІМ у короткотривалій перспективі [15]. У великому дослідженні MERLIN-TIMI36 підтвердили гіпотезу про те, що високий рівень пептиду в пацієнтів з гострим коронарним синдромом пов'язаний з подальшим несприятливим варіантом ремоделювання серця та раннім розвитком СН [10]. Варто зазначити, що найбільша кількість досліджень присвячена вивченню потенціалу sST2 як діагностичного та прогностичного маркера саме у хворих із СН. У багатьох дослідженнях показано, що рівень пептиду в плазмі крові в пацієнтів з гострою та хронічною СН статистично значуще вищий, ніж у осіб без серцево-судинних захворювань [5, 13, 21]. J.L. Januzzi та співавтори пропонують використовувати визначення рівня sST2 у плазмі крові для диференційної діагностики в пацієнтів з гострою задишкою [8]. Широко вивчені можливості застосування sST2 як прогностичного маркера в пацієнтів із СН. У низці досліджень показано, що високий рівень пептиду для хворих із СН може виступати чітким предиктором повторної госпіталізації, загальної та серцево-судинної смерті [2, 11, 12, 15, 16] як у короткотривалій перспективі (протягом

наступних 30 діб), так і для довготермінового прогнозування. Результати цих численних досліджень фахівці підсумували в рекомендаціях Американської колегії кардіологів / Американської кардіологічної асоціації щодо ведення хворих з гострою та хронічною СН від 2013 та 2017 року, запропонувавши використовувати визначення концентрації sST2 у плазмі крові як «маркер фіброзу міокарда, що прогнозує госпіталізацію та смерть пацієнтів із СН» [20]. Отже, клінічні дослідження підтвердили діагностичний потенціал sST2, разом з тим, питання межового рівня пептиду для виявлення різних варіантів дисфункції серця залишається відкритим, лише в поодиноких роботах враховували етіологію СН та її можливий вплив на продукцію sST2. Так, у недавньому дослідженні із залученням пацієнтів з міокардитом встановили, що рівень пептиду в плазмі крові має діагностичне значення та статистично значуще корелює з високим ризиком розвитку СН лише в чоловіків певної вікової групи, а для жінок та хворих віком понад 50 років як маркер дисфункції серця не має статистично значущої цінності [4]. Встановлено, що концентрація sST2 у плазмі крові в пацієнтів з АГ та ГЛШ різного генезу статистично значуще вища, ніж у осіб без серцево-судинних захворювань [3, 6, 7, 14]. Разом з тим трапляються роботи, в яких зв'язок між продукцією sST2 та розвитком ГЛШ не підтверджується [19].

Таким чином, за даними більшості дослідників, формування ГЛШ та продукція sST2 є процесами, пов'язаними між собою. Однак застосовувати в широкій практиці показник sST2 для виявлення ремоделювання серця у хворих з АГ можливо зі встановленням чіткого відтворюваного граничного рівня пептиду в плазмі крові. Дані літератури з цього приводу суперечливі.

Мета роботи – оцінити роль розчинного ST2 як можливого біомаркера ремоделювання та дисфункції серця у хворих з есенціальною гіпертензією різної тяжкості.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 220 чоловіків: 150 осіб віком у середньому ($50,17 \pm 0,48$) року з підтвердженою есенціальною гіпертензією (ЕГ), які становили групу дослідження, та 70 чоловіків віком у середньому ($48,82 \pm 0,78$) року без серцево-судинних захворювань, які становили контрольну групу. Критеріями залучення в дослідження були вік 40–60 років, чоловіча стать, верифікований діагноз ЕГ. Керувалися також такими критеріями вилучення: підтверджена вторинна АГ, ендокринні захворювання, хвороби системи крові, хронічне

обструктивне захворювання легень, наявність порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації за формулою MDRD менше 60 мл/хв), печінки, дані анамнезу та за документами про перенесені ускладнення ЕГ (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), симптоми клінічно значущих (стабільна стенокардія III–IV функціонального класу) або нестабільних форм ІХС, анамнестичні вказівки на ІХС, розвиток якої передував виникненню ЕГ. Серед пацієнтів з ЕГ у 50 осіб діагностовано неускладнену ЕГ, у 50 чоловіків – асимптомну ЕГ, 50 осіб мали ЕГ, ускладнену СН ІІА стадії за класифікацією Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (групи були репрезентативні за віком). Стадії ЕГ верифікували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства фахівців з гіпертензії 2018 р.: неускладнену ЕГ діагностували за наявності стійкого підвищення АТ та не більше трьох визначених серцево-судинних факторів ризику при відсутності зумовлених артеріальною гіпертензією уражень органів або симптомних серцево-судинних захворювань; асимптомну ЕГ – у разі наявності зумовлених артеріальною гіпертензією уражень органів за відсутності симптомних серцево-судинних захворювань. Показники структури та функції серця вивчали із застосуванням ультразвукового дослідження серця із доплерографією. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за загальноприйнятою формулою Американського товариства фахівців з електрокардіографії. ГЛШ за результатами ехокардіографії в чоловіків встановлювали при ІММЛШ ≥ 115 г/м². У разі виявлення ожиріння ГЛШ визначали за ІММЛШ як відношенням ММЛШ до зросту в степені 2,7 за критерієм показника вище 49 г/м^{2,7} [18]. Стан систолічної функції ЛШ оцінювали за показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). ФВ ЛШ вважали збереженою, якщо показник становив ≥ 40 % [1]. Діастолічну функцію ЛШ досліджували шляхом вивчення показників трансмітрального кровоплину із застосуванням режимів РW та СW з апікального доступу.

Рівень sST2 у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів RayBiotech, Inc (США) та апарата для проведення ІФА Numareader single (Німеччина).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження ґрунтовно вивчали концентрацію sST2 у плазмі крові в чоловіків без серцево-судинної патології, які становили

Таблиця 1

Рівень sST2 у плазмі крові хворих з есенціальною гіпертензією різної тяжкості (M±m)

Групи	sST2, нг/мл
Контрольна (n=70)	22,14±0,86
Хворі з неускладненою ЕГ (n=50)	21,70±0,97
Хворі з асимптомною ЕГ (n=50)	26,50±1,27*°
Хворі з ЕГ, ускладненою СН ІІА стадії (n=50)	28,20±1,59*°

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи (p=0,004). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з неускладненою ЕГ (p=0,004).

контрольну групу. Рівень sST2 у плазмі крові в осіб контрольної групи дорівнював (22,14±0,86) нг/мл. Встановлено, що концентрація пептиду в плазмі крові в чоловіків без серцево-судинних захворювань статистично значуще не корелює з віком та особливостями конституції, функцією нирок, станом системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, морфометричними показниками серця. Загалом отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Проте Е. Coglianesi та співавтори виявили статеві відмінності рівня sST2 у плазмі крові в практично здорових осіб та показали, що в чоловіків середнє значення показника статистично значуще вище [3].

На наступному етапі вивчали рівень sST2 у плазмі крові хворих з ЕГ. Встановили, що в пацієнтів з ЕГ середнє значення показника статистично значуще вище, ніж у осіб контрольної групи, та дорівнює (25,47±0,78) нг/мл (p=0,01). Схожі дані наводять інші дослідники [7]. За результатами кореляційного аналізу, концентрація пептиду в чоловіків з ЕГ, як і у контрольній групі, статистично значуще не змінюється ні у зв'язку з віком (R=–0,09, p \geq 0,05), ні у зв'язку з конституціональними параметрами, зокрема з індексом маси тіла (R=+0,06, p \geq 0,05). Проте знайдено слабку статистично значущу негативну кореляцію рівня sST2 у плазмі крові з показником швидкості клубочкової фільтрації (R=–0,018, p=0,03), причому в пацієнтів з ЕГ, ускладненою СН ІІА стадії, цей зв'язок найсильніший (R=–0,026, p=0,04). Таким чином, існує ймовірність, що в чоловіків з ЕГ у поєднанні з СН рівень sST2 у плазмі крові може модифікуватися станом функції нирок.

Показники концентрації пептиду в плазмі крові в пацієнтів з ЕГ різної тяжкості наведені в *табл. 1*.

Встановлено, що в пацієнтів з неускладненою ЕГ рівень sST2 у плазмі крові статистично значуще не відрізняється від такого в групі контролю. У

хворих з асимптомною або ускладненою ЕГ концентрація пептиду в плазмі крові статистично значуще вища, ніж у контрольній групі або в пацієнтів з неускладненою ЕГ. Очевидно, що підвищена продукція sST2 у хворих з АГ не асоціюється лише зі стійким підвищенням АТ, а має інші тригери. Дійсно, серед пацієнтів з ЕГ не виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між рівнем sST2 у плазмі крові та показниками систолічного або діастолічного АТ. Разом з тим, встановлено чітку кореляцію рівня пептиду з показниками структури та функції серця за даними ехокардіографії. Так, виявлена позитивна кореляція рівня пептиду в плазмі крові з показниками розмірів (для кінцеводіастолічного розміру $R=+0,23$, $p=0,005$) та об'ємів ЛШ у діастолу (для кінцеводіастолічного індексу $R=+0,21$, $p=0,01$), ІММЛШ ($R=+0,23$, $p=0,005$) та негативна кореляція з показником ФВ ЛШ ($R=-0,24$, $p=0,003$). Отже, доцільним було вивчення особливостей концентрації sST2 у плазмі крові у зв'язку з розвитком ГЛШ у пацієнтів з АГ.

У ході аналізу рівня пептиду в плазмі крові в пацієнтів з різними варіантами ремоделювання серця встановлено, що показник sST2 у хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ (КРЛШ) не відрізняється від такого у групі контролю (табл. 2).

Формування ГЛШ чітко асоціюється зі статистично значущим зростанням концентрації пептиду в плазмі крові. Однак у пацієнтів з різними варіантами ГЛШ – концентричною та ексцентричною – показник статистично значуще не відрізняється (відповідно $(26,87 \pm 1,04)$ і $(29,15 \pm 1,15)$ нг/мл, $p \geq 0,05$). Таким чином, рівень sST2 у плазмі

Таблиця 2

Рівень sST2 у плазмі крові хворих з різними варіантами ремоделювання лівого шлуночка ($M \pm m$)

Групи	sST2, нг/мл
Контрольна (n=70)	22,14±0,86
Хворі з КРЛШ (n=21)	21,85±1,11
Хворі з ГЛШ (n=87)	27,42±1,10*°

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($p=0,001$). ° Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з КРЛШ ($p=0,004$).

крові у хворих з АГ визначається насамперед ступенем ремоделювання міокарда з формуванням ГЛШ. A.D. Farcaş та співавтори також показали, що в пацієнтів з АГ та ГЛШ концентрація sST2 у плазмі крові суттєво вища, ніж у хворих без ГЛШ або практично здорових осіб [7].

Проте гіпертрофія ЛШ – це не тільки зміни в структурі міокарда, а й, з високою ймовірністю, порушення функції, насамперед діастолічної. У ході вивчення цього аспекту проблеми встановили, що у хворих з ЕГ без ознак ГЛШ або діастолічної дисфункції концентрація пептиду в плазмі крові найнижча. У разі підтвердженої діастолічної дисфункції міокарда без формування ГЛШ рівень пептиду також статистично значуще не зростає. І лише в пацієнтів з поєднанням діастолічної дисфункції та ГЛШ визначається статистично значуще вищий рівень sST2 (рис. 1).

Варто зазначити, що досліджень з детальним вивченням рівня sST2 у плазмі крові в пацієнтів з

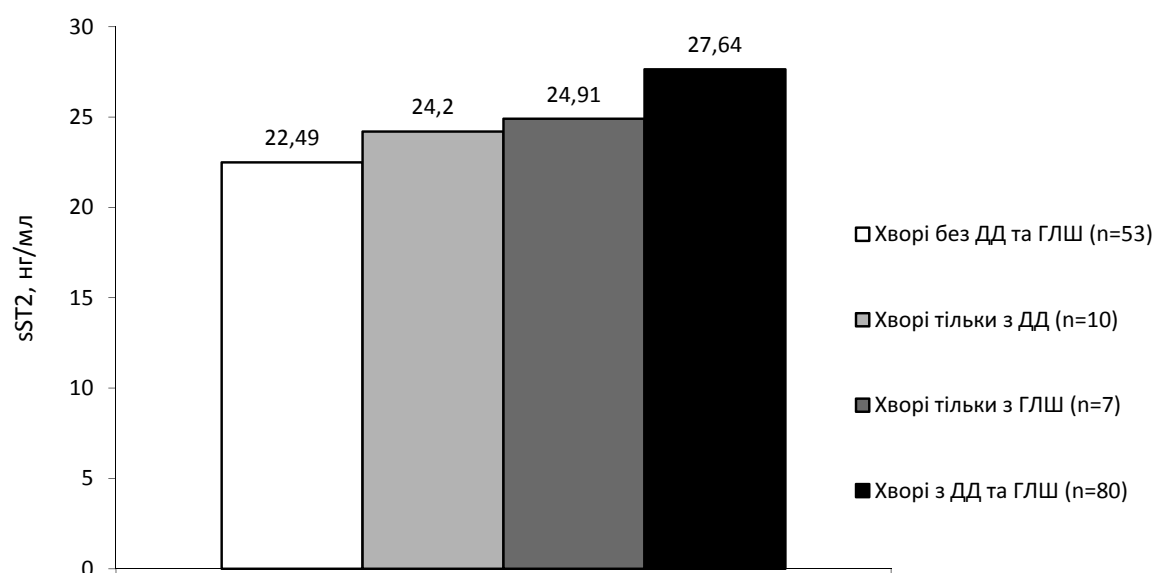


Рис. 1. Рівень sST2 у плазмі крові в пацієнтів з порушенням діастолічної функції серця. * – різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою ($p=0,003$). ДД – діастолічна дисфункція ЛШ.

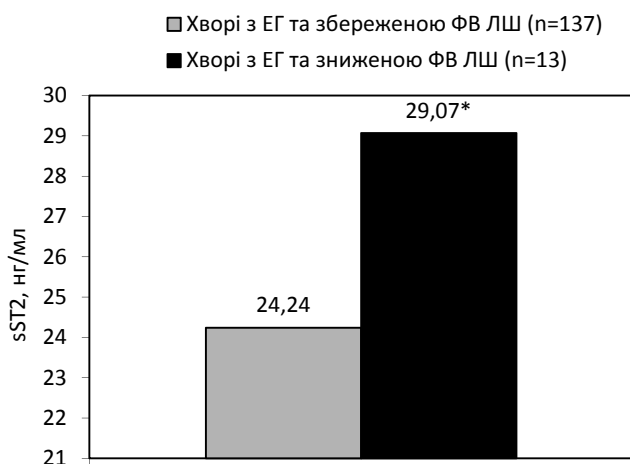


Рис. 2. Рівень sST2 у пацієнтів з есенціальною гіпертензією залежно від стану систолічної функції лівого шлуночка. * – різниця статистично значуща порівняно з групою хворих з ЕГ та збереженою ФВ ЛШ ($p=0,044$).

АГ укрій мало. Лише в одній праці ми знайшли відомості про те, що концентрація пептиду в крові пацієнтів з АГ статистично значуще зростає не лише у випадку формування ГЛШ, а також і в разі розвитку діастолічної дисфункції серця [7]. Разом з тим, подібні результати отримані для пацієнтів з тяжким аортальним стенозом [6].

Широко вивчені можливості застосування sST2 як діагностичного та прогностичного маркера в пацієнтів з СН, проте бракує даних щодо концентрації пептиду в плазмі крові у хворих із СН різної

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, збір матеріалу, огляд літератури, опрацювання даних, статистична обробка результатів – Д.Б., О.С.; формулювання висновків, редагування тексту статті – В.Ж.

Література

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) // Серцева недостатність та коморбідні стани. Спеціальний випуск. Додаток № 1 до журналу «Серцева недостатність та коморбідні стани». – 2017. – № 1. – С. 64.
2. Aimo A., Maisel A.S., Castiglione V.J. et al. sST2 for outcome prediction in acute heart failure: which is the best cutoff? // Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74 (3). – P. 478–479. doi: 0.1016/j.jacc.2019.03.527.
3. Coglianese E.E., Larson M.G., Vasan R.S. et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study // Clin. Chem. – 2012. – Vol. 58 (12). – P. 1673–1681. doi: 10.1373/clinchem.2012.192153.
4. Coronado M.J., Bruno K.A., Blauwet L.A. et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men ≤ 50 years old with myocarditis // J. Am. Heart Assoc. – 2019. – N 8. – P. e008968. doi: 10.1161/JAHA.118.008968.
5. Dieplinger B., Gegenhuber A., Kaar G. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department // Clin. Biochem. – 2010. – Vol. 43. – P. 714–719.
6. Fabiani I., Conte L., Pugliese N.R. et al. The integrated value of sST2 and global longitudinal strain in the early stratification of patients with severe aortic valve stenosis: a translational

етиології, залежно від тяжкості ускладнення, зокрема у зв'язку з порушенням систолічної функції серця.

Встановлено, що порушення систолічної функції серця у хворих з ЕГ також супроводжується статистично значущими змінами концентрації sST2 у плазмі крові (рис. 2). Так, у пацієнтів з ЕГ та ФВ ЛШ менше 40 % концентрація пептиду статистично значуще більша, ніж у хворих зі збереженою ФВ ЛШ.

Отже, в пацієнтів з ЕГ продукція sST2 статистично значуще зростає в разі розвитку ГЛШ з діастолічною або систолічною дисфункцією ЛШ.

ВИСНОВКИ

1. У чоловіків з есенціальною гіпертензією різної тяжкості рівень розчинного ST2 у плазмі крові статистично значуще вищий, ніж у осіб без серцево-судинних захворювань. В обох випадках концентрація пептиду в плазмі крові не пов'язана з віком та особливостями конституції.

2. У пацієнтів з неускладненою есенціальною гіпертензією статистично значуще вищі показники розчинного ST2 асоціюються з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка, незалежно від її типу, та з порушенням діастолічної функції серця.

3. У разі розвитку серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії рівень розчинного ST2 у плазмі крові також статистично значуще вищий, особливо при формуванні систолічної дисфункції серця з фракцією викиду лівого шлуночка < 40 %.

- imaging approach // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.*– 2017.– Vol. 33 (12).– P. 1915–1920. doi: 10.1007/s10554-017-1203-2.
7. Farcaş A.D., Anton F.P., Goidescu C.M. et al. Serum soluble ST2 and diastolic dysfunction in hypertensive patients // *Disease Markers.*– 2017.– Article ID 2714095.– P. 1–8. doi.org/10.1155/2017/2714095.
 8. Januzzi J.L., Peacock W.F., Maisel A.S. et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 50.– P. 607–613.
 9. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker // *Nat. Rev. Drug. Discov.*– 2008.– Vol. 7.– P. 827–840.
 10. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R. et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial // *Clin. Chem.*– 2012.– Vol. 58.– P. 257–266.
 11. Manzano Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D.A. et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 107.– P. 259–267.
 12. Manzano Fernandez S., Januzzi J.L., Pastor-Perez F.J. et al. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure // *Cardiology.*– 2012.– Vol. 122.– P. 158–166.
 13. Maupoint J., Richard V., Vallet C. et al. Correlation between ST2 levels, Doppler echocardiographic parameters and prognosis in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (Suppl. 716).– P. 3584.
 14. Ojji D.B., Lecour S., Adeyemi O.M. et al. Soluble ST2 correlates with some indicators of right ventricular function in hypertensive heart failure // *Vasc. Heal. Risk Manag.*– 2017.– N 13.– P. 311–316.
 15. Pascual-Figal D.A., Lax A., Perez-Martinez M.T. et al. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases // *Clin. Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).*– 2015.– Vol. 54 (1). doi: 10.1515/cclm-2015-0074.
 16. Piper S.E., Sherwood R.A., Amin-Youssef G.F. et al. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimized chronic stable heart failure // *Int. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 178.– P. 284–291. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.097.
 17. Weinberg E.O., Shimpo M., De Keulenaer G.W. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106 (23).– P. 2961–2966. doi: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.
 18. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Hypertension.*– 2018.– Vol. 71 (6).– P. e13–e115.
 19. Xanthakis V., Larson M.G., Wollert K.C. et al. Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: implications for screening // *J. Am. Heart Assoc.*– 2013.– Vol. 2 (6).– P. e000399. doi: 10.1161/JAHA.113.000399.
 20. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // *Circulation.*– 2017.– Vol. 136.– P. 137–161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
 21. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J.S. et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin // *Circulation.*– 2015.– Vol. 131 (14).– P. 1247–1259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.

Концентрация sST2 в плазме крови и дисфункция сердца у пациентов с эссенциальной гипертензией

Д.А. Багрий, О.Л. Старжинская, В.Н. Жебель

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Цель работы – оценить роль растворимого ST2 (sST2) как возможного биомаркера ремоделирования и дисфункции сердца у больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ) различной тяжести.

Материалы и методы. Обследовано 150 мужчин с подтвержденной ЭГ различной тяжести и 70 мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний, репрезентативных по возрасту, составивших контрольную группу. Критерии включения в исследование: возраст 40–60 лет, мужской пол, верифицированный диагноз ЭГ. Уровень sST2 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Установлено, что концентрация пептида в плазме крови у мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний статистически значимо не коррелирует с возрастом и особенностями конституции, функцией почек, состоянием системной и внутрисердечной гемодинамики, морфометрическими показателями сердца. У пациентов с ЭГ среднее значение уровня пептида в плазме крови статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Определено, что к статистически значимому увеличению концентрации пептида в плазме крови у больных с ЭГ приводит формирование гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), независимо от типа, и диастолической дисфункции сердца. Также у пациентов с ЭГ и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ менее 40 % концентрация пептида статистически значимо больше, чем у больных с сохраненной ФВ ЛЖ.

Выводы. Таким образом, у мужчин с ЭГ различной тяжести уровень sST2 в плазме крови статистически значимо выше, чем у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. В обоих случаях концентрация в плазме крови пептида не связана с возрастом или особенностями конституции. У пациентов с неосложненной ЭГ статистически значимо более высокие показатели sST2 ассоциируются с развитием гипертрофии ЛЖ, независимо от ее варианта, и нарушением диастолической функции сердца. В случае развития сердечной недостаточности на фоне ЭГ уровень sST2 в плазме крови также статистически значимо выше, особенно при формировании систолической дисфункции сердца с ФВ ЛЖ < 40 %.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, растворимый ST2, гипертрофия левого желудочка.

Plasma concentrations soluble ST2 and cardiac dysfunction in patients with essential hypertension

D.A. Bahrij, O.L. Starzhynska, V.M. Zhebel

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The aim – to determine the place of soluble ST2 (sST2) as a possible biomarker of remodeling and heart dysfunction in patients with essential hypertension of varying severity.

Materials and methods. Examined 150 men with confirmed essential hypertension (EH) of varying severity, including 50 people with EH complicated by heart failure (HF) IIA stage according to the classification of UAHF (groups were representative by age, mean age 50.17 ± 0.48 y.o.), 70 men in the control group (mean age 48.82 ± 0.78 y.o.) The following inclusion criteria were used: age 40 to 60 years, male, verified diagnosis of EH. The structure and function of the heart were studied using echocardiography with Doppler. The serum level of sST2 was determined by immuno assay.

Results and discussion. The serum level of sST2 in patients of the control group was 22.14 ± 0.86 ng/ml. It was found, that the peptide concentration in plasma of male patients without cardiovascular disease does not significantly correlate with physical or age parameters, renal function, the condition of systemic or intracardiac hemodynamics. It was found, that for patients with EH the serum level of sST2 was significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). The formation of left ventricular hypertrophy (LVH) leads to a significant increase of the peptide concentration in plasma in patients with EH. However, in patients with different types of LVH – concentric and eccentric – the indicator does not differ significantly (26.87 ± 1.04 ng/ml vs. 29.15 ± 1.15 ng/ml, $p \geq 0.05$). It was determined, that in case of confirmed diastolic dysfunction (DD) without LVH, the level of the peptide does not increase significantly. And only in patients with a combination of DD and LVH the serum level of sST2 is significantly higher (27.64 ± 1.17 ng/ml, $p \geq 0.05$). Also in patients with EH and left ventricular ejection fraction (LV EF) less than 40 %, the serum level of peptide is significantly higher, than in patients with preserved LV EF (25.65 ± 1.14 ng/ml vs. 29.07 ± 1.22 ng/ml, $p \geq 0.01$).

Conclusions. Thus, in male patients with EH of varying severity, the serum level of sST2 is significantly higher than in people without cardiovascular disease. Peptide concentration in plasma in both cases is not related to age or physical parameters. In patients with uncomplicated EH, significantly higher serum level of sST2 is associated with the development of LVH, regardless of its type, and impaired diastolic function of the heart. In case of HF on the background of EH, the serum level of sST2 also is significantly higher, especially in case of the formation of systolic heart dysfunction with LV FE < 40 %.

Key words: essential hypertension, soluble ST2, left ventricular hypertrophy.

Клініко-інструментальна характеристика й п'ятирічне виживання чоловіків і жінок із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу

Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач, О.Л. Філатова, Т.І. Гавриленко, Г.Є. Дудник,
Н.Г. Ліпкан, Л.С. Мхітарян

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

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні показники та кумулятивне виживання жінок і чоловіків із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) з гіпертонічною хворобою (ГХ) або без неї, зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), залежно від наявності в них цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз 490 історій хвороб пацієнтів, які спостерігалися у відділі серцевої недостатності в період з 2011 до 2018 р., з ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, ФВЛШ $\leq 40\%$, віком 40–80 років (медіана (квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). У досліджувану групу увійшли переважно хворі з ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 403 (82,2 %) пацієнти, з ізольованою ІХС – 55 (11,2 %) та з ізольованою ГХ – 32 (6,6 %). Більшість хворих (278 (56,7 %) осіб) мали постійну форму фібриляції передсердь. Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки та 117 (23,9 %) жінок. Порівняння проводили в групах чоловіків та жінок залежно від наявності в них ЦД 2-го типу. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані.

Результати та обговорення. Встановлено, що поширеність ЦД 2-го типу в досліджуваній популяції чоловіків із ХСН та зниженою ФВЛШ суттєво менша, ніж у популяції жінок. Між досліджуваними групами не виявлено статистично значущих відмінностей щодо етіології виникнення, тяжкості перебігу ХСН за ФК за NYHA, а також структурою коморбідних станів. Також не виявлено статистично значущих відмінностей за віком, середньодобовою частотою скорочень серця, показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску. Попри очікування, рівні інсуліну, як у чоловічій, так і у жіночій когортах статистично значуще не відрізнялися в пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу та без ЦД. У когорті чоловіків із ХСН зі зниженою ФВЛШ та супутнім ЦД 2-го типу виявлено статистично значуще вищий індекс маси тіла, більший передньозадній розмір лівого передсердя, більшу швидкість клубочкової фільтрації, нижчий рівень азоту сечовини та майже вдвічі менший рівень циркулюючого цитруліну порівняно з аналогічною жіночою когортою. У жінок із ХСН зі зниженою ФВЛШ та супутнім ЦД 2-го типу порівняно з жінками без супутнього ЦД статистично значуще меншими були ФВЛШ та розмір лівого передсердя, статистично значуще більшими виявилися рівень циркулюючого цитруліну та співвідношення E/e' . Аналіз функціонального стану нирок показав погіршення азотовидільної функції нирок у пацієнтів досліджуваних груп за наявності ЦД 2-го типу. Показник п'ятирічного виживання чоловіків із ХСН зі зниженою ФВЛШ залежно від наявності в них ЦД 2-го типу не відрізнявся. Водночас при аналізі впливу ЦД 2-го типу на тривалість життя в жінок із ХСН зі зниженою ФВЛШ спостерігали статистично значуще гірший прогноз.

Ткач Наталія Альбертівна, к. мед. н., старш. наук. співр.
відділу серцевої недостатності
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: natalia.tkach@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 10 вересня 2020 р.

Висновки. Пацієнти з ХСН зі зниженою ФВЛШ та наявністю ЦД 2-го типу характеризуються гіршим клінічним перебігом захворювання лише в жінок, що поєднується з ознаками більш вираженого ураження органів-мішеней (серце, нирки), гіршою азотовидільною функцією нирок. Наявність ЦД 2-го типу в чоловічій когорті не впливає на тривалість життя, в той час як у жінок із ЦД 2-го типу п'ятирічне виживання було значно нижчим порівняно з таким у жінок без ЦД.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, виживання.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається актуальною проблемою охорони здоров'я в багатьох країнах. Постійне зростання захворюваності на ХСН пов'язано зі старінням населення, поліпшенням терапевтичного та хірургічного лікування і поширеністю факторів ризику [15]. Відомо, що перебіг ХСН обтяжує низка коморбідних станів, зокрема цукровий діабет (ЦД) 2-го типу [10]. Існує достатня кількість праць, в яких вивчали взаємозв'язок перебігу ЦД 2-го типу та ХСН, проте у відносно незначній кількості з них проаналізовано відповідний аспект у групі пацієнтів із ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), поєднаною із ЦД 2-го типу. При цьому існують лише поодинокі роботи, присвячені аспектам, пов'язаним зі статтю у цій когорті пацієнтів.

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні показники та кумулятивне виживання жінок і чоловіків із хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця з гіпертонічною хворобою або без неї, зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, залежно від наявності в них цукрового діабету 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 490 історій хвороб пацієнтів, які спостерігалися у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в період з 2011 до 2018 р., з ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, ФВ ЛШ $\leq 40\%$, віком 40–80 років (медіана (квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). У досліджувану групу увійшли переважно хворі з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 403 (82,2 %) пацієнти, з ізольованою ІХС – 55 (11,2 %) та з ізольованою ГХ – 32 (6,6 %). Більшість хворих (278 (56,7 %) осіб) мали постійну форму фібриляції передсердь (ФП). Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки та 117 (23,9 %) жінок. Порівняння проводили у групах чоловіків та жінок залежно від наявності в них ЦД 2-го типу.

У дослідження не залучали пацієнтів віком понад 80 років; з ФВ ЛШ $> 40\%$; з інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією

гілок легеневої артерії давністю до 6 міс; набутими органічними та вродженими вадами серця; запальними і рестриктивними (амілоїдоз, саркоїдоз, гемохроматоз) ураженнями міокарда; вираженою нирковою і печінковою недостатністю; бронхіальною астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень III–IV стадії; з клінічними ознаками або підтвердженим діагнозом онкологічних та інфекційних захворювань; цукровим діабетом 1-го типу.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики та лікування серцевої недостатності та відповідними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [1]. Усі пацієнти були проконсультовані ендокринологом, діагноз ЦД 2-го типу визначали на підставі чинних рекомендацій Американської діабетичної асоціації [19].

Пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, стандартне ехокардіографічне дослідження, рутинні лабораторні аналізи (з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ) та визначали показники оксидативного стресу (2,4-динітрофенілгідразин, цитрулін, мієлопероксидаза, супероксиддисмутаза), визначали рівень глікованого гемоглобіну. Після досягнення еуволемічного стану хворим розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Ультразвукову діагностику вазодилатативної функції ендотелію плечової артерії проводили за допомогою проби з реактивною гіперемією [7]. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані. Лікування хворих здійснювали згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1], яке передбачало призначення діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сартанів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Лікування ЦД 2-го типу здійснювали за чинними стандартами (призначалося ендокринологом) [19].

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel та пакета програм Statistica 12.0. Нормальність

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика чоловіків і жінок із ХСН різної етіології та зниженою ФВ ЛШ залежно від наявності ЦД 2-го типу

Показник	Чоловіки		Жінки	
	Без ЦД (n=269)	Із ЦД (n=104)	Без ЦД (n=69)	Із ЦД (n=48)
ІХС, у тому числі з ГХ	252 (93,6 %)	98 (94,2 %)	61 (91,0 %)	45 (93,75 %)
ГХ	17 (6,4 %)	6 (5,8 %)	8 (11,5 %)	5 (10,4 %)
ХОЗЛ	47 (17,4 %)	20 (19,2 %)	15 (21,7 %)	10 (20,8 %)
ФП	150 (55,8 %)	59 (56,7 %)	42 (60,8 %)	18 (37,5 %)
II ФК за NYHA	53 (25,6 %)	21 (23,1 %)	17 (24,6 %)	12 (25 %)
III–IV ФК за NYHA	200 (74,4 %)	80 (76,9 %)	52 (75,4 %)	36 (75 %)

розподілу оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Для аналізу даних використовували методи описової статистики. Кількісні параметри представляли у вигляді n, середнього арифметичного, стандартного відхилення, медіани, нижнього та верхнього кватилів; категорійні параметри – як кількість випадків і частка. Оскільки, як правило, розподіл показників у групах відрізнявся від нормального, порівняння груп за кількісними параметрами проводили з використанням критерію Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ

У ході дослідження встановлено, що поширеність ЦД 2-го типу в популяції досліджуваних чоловіків із ХСН та зниженою ФВ ЛШ суттєво

менша, ніж у популяції жінок (27,9 проти 41,0 %, відповідно).

Як у когорті чоловіків, так і у когорті жінок при порівнянні груп із ЦД 2-го типу та без нього не виявлено статистично значущих відмінностей щодо етіології виникнення ХСН (ІХС, ГХ та їх поєднання), тяжкості її перебігу за ФК за NYHA, а також структурою коморбідних станів (хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), ФП) (табл. 1).

Також не виявлено статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за віком пацієнтів, середньодобовою частотою скорочень серця (ЧСС) (за даними холтеровського моніторингу) та показниками систолічного (САТ) і діастолічного (ДАД) артеріального тиску, за винятком більших значень САТ у жінок без ЦД 2-го типу порівняно з жінками із ЦД. У когорті

Таблиця 2

Порівняльна характеристика чоловіків і жінок із ХСН та зниженою ФВ ЛШ за віком, тривалістю серцевої недостатності, параметрами гемодинаміки й індексом маси тіла залежно від наявності ЦД 2-го типу, медіана (нижній кватиль; верхній кватиль)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	Без ЦД (n=269)	Із ЦД (n=104)	Без ЦД (n=69)	Із ЦД (n=48)
Вік, роки	63 (55; 70)	64 (58; 68)	67 (59; 71)	65 (60,5; 69)
Тривалість СН, міс	24 (6; 44)	12 (5; 38)	22 (6; 48)	21 (7; 36)
ЧСС за 1 хв	90 (76; 105)	90 (80; 105)	90 (80; 105)	89 (79; 100)
Середньодобова ЧСС за 1 хв	82 (66; 93)	80 (65; 88)	77 (64; 98)	67 (62; 94)
САТ, мм рт. ст.	130 (110; 140)	130 (115; 150)	140 (120; 160)	130 (120; 140)*
ДАТ, мм рт. ст.	80 (70; 90)	80 (70; 90)	87 (80; 95)	80 (70; 80)**
ІМТ, кг/м ²	27,53 (24,38; 32,1)	29,72 (26,7; 34,8)***	28,73 (24,3; 32,4)	29,69 (25,46; 34,12)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у відповідній групі без ЦД: * p=0,01; ** p=0,007; *** p=0,0001. СН – серцева недостатність.

Таблиця 3

Структура підтримувального лікування нейрогуморальними антагоністами та пероральної антидіабетичної терапії в досліджуваних групах

Показник	Чоловіки		Жінки	
	Без ЦД (n=269)	Із ЦД (n=104)	Без ЦД (n=69)	Із ЦД (n=48)
АМР	260 (96,7 %)	95 (91,3 %)	61 (86,9 %)	44 (91,6 %)
ІАПФ/БРА II	205 (76,2 %)	76 (73,1 %)	54 (78,2 %)	37 (77,1 %)
Бета-адреноблокатори	224 (83,3 %)	88 (84,6 %)	58 (84,1 %)	41 (85,4 %)
Метформін	–	92 (88,5 %)	–	42 (87,5 %)
Похідні сульфонілсечовини	–	36 (34,6 %)	–	18 (37,5 %)

Статистично значущої різниці показників між групами не виявлено ($p > 0,05$). АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II.

чоловіків з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу виявився статистично значуще вищим показник ІМТ, чого не спостерігали в жінок (табл. 2).

Досліджувані групи не відрізнялися за структурою підтримувального лікування нейрогуморальними антагоністами та пероральної антидіабетичної терапії (табл. 3). Також не виявлено статистично значущої різниці і при порівнянні досліджу-

ваних груп чоловіків за показниками ехокардіографії (табл. 4). Водночас у когорті жінок із супутнім ЦД 2-го типу статистично значуще меншою була ФВ ЛШ (35 % – у групі без ЦД і 27 % – у групі із ЦД; $p = 0,0001$) та значуще вищим – співвідношення E/e' (12 – у групі без ЦД і 14,2 – у групі із ЦД; $p = 0,008$). При цьому розмір ЛП та його об'єм виявилися статистично значуще більшими в жінок без супутнього ЦД 2-го типу (див. табл. 4).

Таблиця 4

Порівняльна характеристика показників структурно-функціонального стану серця в чоловіків і жінок із ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від наявності ЦД 2-го типу, медіана (нижній квартиль; верхній квартиль)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	Без ЦД (n=269)	Із ЦД (n=104)	Без ЦД (n=69)	Із ЦД (n=48)
ЛП, см	4,95 (4,56; 5,3)	5 (4,6; 5,25)	4,8 (4,5; 5,5)	4,67 (4,35; 5)**
Об'єм ЛП, см ³	130 (110; 165)	125 (115; 155)	141 (120; 190)	125 (105; 155)**
ПП, см	5 (4,45; 5,6)	5 (4,3; 5,5)	4,8 (4,35; 5,2)	5 (4,3; 5,4)
Площа ПП, см ²	30 (27; 35)	32 (28; 40)	27,5 (24; 32)	28 (26; 55)
ФВ ЛШ, %	30 (23; 35)	30 (24; 35)	35 (28; 40)	27 (22; 32)***
ІКДО, мл/м ²	102,24 (85,5; 128,24)	94,7 (79,25; 118,1)	91,38 (76,19; 129,63)	97,33 (85,26; 120,6)
ІКСО, мл/м ²	88 (61,1; 132,1)	87,9 (60,87; 121)	68,86 (49,47; 96,154)	78,62 (54,64; 100)
E/e'	12,3 (9,4; 16,6)	14,2 (11,5; 17,5)*	12 (9,9; 15,75)	14,42 (12,15; 18,8)**
IVRT, мс	80 (66; 100)	80 (60; 110)	90 (70; 110)	80 (60; 90)*
ММЛШ, г	305 (254; 370)	309 (263; 359)	286 (243; 350)	268 (207; 308)
ІММЛШ, г/м ²	154 (125,6; 178,1)	142,4 (125; 159,9)*	149,7 (124,2; 183,4)	139,1 (110,1; 159,5)
СТЛА, мм рт. ст.	55 (45; 65)	55 (47; 61)	55 (49; 65)	55 (50; 65)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у відповідній групі без ЦД: * $p = 0,05$; ** $p = 0,01$; *** $p = 0,0001$. ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ІКДО – індекс кінцеводіастолічного об'єму; ІКСО – індекс кінцевосистолического об'єму; E/e' – відношення ранньодіастолічної швидкості трансмітрального потоку до швидкості раннього діастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана; IVRT – час ізололюмічного розслаблення лівого шлуночка; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

Таблиця 5

Порівняльна характеристика лабораторних маркерів у чоловіків і жінок із ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від наявності ЦД 2-го типу, медіана (нижній квартиль; верхній квартиль)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	Без ЦД (n=269)	Із ЦД (n=104)	Без ЦД (n=69)	Із ЦД (n=48)
K ⁺ , ммоль/л	4,5 (4,3; 4,6)	4,5 (4,3; 4,7)	4,4 (4,33; 4,6)	4,5 (4,4; 4,7)
Na ⁺ , ммоль/л	143 (142; 145)	144 (142; 145)	143 (142; 145)	143 (142; 145)
Сечова кислота, мкмоль/л	457 (377; 558)	511 (422; 627)	398 (328; 551)	594 (521; 690)*
Білірубін, ммоль/л	17 (13; 20)	16 (12; 20)	16 (12; 20)	13 (10; 19)
Аланінамінотрансфераза, Од/л	28 (21; 38)	26 (19; 40)	25 (20; 31)	23 (17; 33)
Аспаратамінотрансфераза, Од/л	30 (23; 40)	29 (21; 40)	28 (22; 38)	25 (18; 34)
ГГТ, Од/л	75 (40; 140)	70 (44; 120)	61 (31; 106)	64 (55; 165)
Лужна фосфатаза, Од/л	121 (95; 202)	116 (75; 150)	118 (95; 145)	156 (118; 188)
Білок, г/л	74 (69; 78)	71 (66; 77)	72 (65; 75)	73 (72; 77)
Альбумін, г/л	40 (37; 43)	41 (37; 44)	38,5 (37; 42)	40 (39; 44)
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,8; 5,8)	7,4 (5,9; 9,1)**	5,3 (4,7; 5,9)	7,2 (6,1; 9,9)**
Загальний холестерин, ммоль/л	4,3 (3,7; 5,2)	4,5 (3,9; 5,7)	4,7 (3,5; 5,5)	4,1 (3,2; 5,1)
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,39 (1,89; 3)	2,39 (1,8; 2,8)	2,32 (1,98; 2,85)	1,92 (1,72; 2,14)
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,4)	1,2 (1; 1,37)	1,31 (0,95; 1,49)	0,98 (0,9; 0,99)
Гемоглобін, г/л	136 (119; 150)	133 (121; 150)	129 (116; 146)	124 (110; 142)
Лімфоцити, %	26,2 (20,7; 32,9)	25,8 (19,6; 31,7)	25,9 (21,15; 33,2)	25,5 (20,7; 31,4)
Тромбоцити, %	203 (158; 244)	197 (150; 239)	206 (166; 245)	194 (129; 263)

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у відповідній групі без ЦД; * p=0,022; ** p<0,0001. ГГТ – гамма-глутаматтранспептидаза; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності.

При аналізі лабораторних показників у популяції чоловіків не виявлено статистично значущої різниці у групах порівняння за всіма показниками, що аналізувалися. У жіночій популяції статистично значуще вищим виявився рівень сечової кислоти при супутньому ЦД 2-го типу (табл. 5).

Між групами чоловіків не виявлено статистично значущої різниці за маркерами оксидативного стресу (мієлопероксидаза, 2,4-динітрофенілгідразин), антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза) та системного запалення (С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6). Водночас у жінок із ЦД 2-го типу виявився статистично значуще вищим рівень циркулюючого цитруліну. Попри очікування, рівні інсуліну як у чоловічій, так і у жіночій когортах статистично значуще не відрізнялися в пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу та без ЦД (табл. 6).

При аналізі функціонального стану нирок у чоловіків і жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ

виявлено гірші показники азотовидільної функції нирок (креатинін і ШКФ) за наявності ЦД 2-го типу. У популяції жінок із ЦД спостерігалися вищі рівні добової мікроальбумінурії та азоту сечовини порівняно з жінками без ЦД 2-го типу (табл. 7).

Дані щодо виживання чоловіків з ХСН, зі зниженою ФВ ЛШ, залежно від наявності в них ЦД 2-го типу наведено на рис. 1. Не виявлено різниці щодо п'ятирічної тривалості життя між групами, які порівнювалися.

Водночас при аналізі впливу ЦД 2-го типу на тривалість життя жінок із ХСН, зі зниженою ФВ ЛШ, спостерігали статистично значуще гірший прогноз при поєднанні цих патологічних станів (рис. 2).

На наступному етапі роботи було проведено порівняння між чоловіками і жінками з ХСН, зі зниженою ФВ ЛШ, та ЦД 2-го типу, за результатами якого не виявлено статистично значущої

Таблиця 6

Порівняльна характеристика маркерів системного запалення та інсуліну в чоловіків і жінок із ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від наявності ЦД 2-го типу, медіана (нижній квартиль; верхній квартиль)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	Без ЦД (n=269)	Із ЦД (n=104)	Без ЦД (n=69)	Із ЦД (n=48)
2,4-динітрофенілгідазин, ум. од./мл	5,8 (5,3; 6,2)	5,65 (5,2; 6,2)	5,75 (5,2; 6,5)	5,7 (5; 6,4)
Цитрулін, мкмоль/л	104 (87; 125,5)	98 (82,5; 117)	101,5 (86; 118)	161 (103; 205)*
Мієлопероксидаза, нг/мл	0,004 (0,001; 0,006)	0,004 (0,001; 0,006)	0,002 (0,002; 0,008)	0,005 (0,001; 0,007)
Супероксиддисмутаза, Од/л	1362 (1150; 1642)	1250 (1082; 1493)	1356 (1136; 1607)	1667 (1324; 1842)
NT-proBNP, нг/дл	401,3 (243,7; 837,2)	343,4 (214,5; 1041)	476,9 (183,3; 525,7)	343,4 (214,5; 1041)
Інтерлейкін-6, пг/мл	2,01 (0,85; 6,1)	2,61 (1,92; 6,7)	1,7 (0,36; 16,17)	2,61 (1,92; 6,7)
С-реактивний білок, %	6 (6; 8,225)	6 (6; 9,06)	6 (6; 9)	6 (6; 9,06)
Інсулін, мкОд/мл	12,1 (6,6; 23,96)	15,78 (7,8; 43,96)	10,4 (4,54; 37,38)	15,78 (7,8; 43,96)

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у відповідній групі без ЦД ($p=0,048$). NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

Таблиця 7

Показники ниркової функції в чоловіків і жінок із ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу, медіана (нижній квартиль; верхній квартиль)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	Без ЦД (n=269)	Із ЦД (n=104)	Без ЦД (n=69)	Із ЦД (n=48)
Креатинін, мкмоль/л	104 (91; 122)	111 (91; 131)*	89,5 (79; 100)	103 (91; 118)***
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	66 (54; 79)	59 (49; 74)**	58 (51; 69)	49 (42; 59,5)****#
Мікроальбумінурія, мг/24 год	120 (75; 176)	119,4 (79; 178)	76 (54; 112)	140 (104; 450)*
Креатинін сечі, ммоль/д	8,31 (6,21; 10,5)	8,91 (7,21; 9,77)	8,01 (6,17; 9,31)	11,04 (6,84; 19,7)
Альбумін/креатинін	13,9 (10,47; 19,67)	14,89 (9,78; 21,1)	12,58 (8,16; 17,93)	12,7 (10,3; 17,6)
Азот сечовини, ммоль/л	2,37 (2,2; 2,76)	2,35 (2,12; 2,85)	2,27 (2,14; 2,5)	2,94 (2,5; 3,2)#

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у відповідній групі без ЦД: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків із ЦД: # $p=0,03$; ## $p=0,0002$.

різниці за етіологією виникнення СН, ФК за NYHA, супутнім ХОЗЛ; при цьому групи були зіставні за віком (жінки – 65 (60,5; 69) років; чоловіки – 64 (58; 68) роки; $p=0,23$). Хоча в когорті чоловіків частка пацієнтів з ФП була приблизно у 1,5 разу більшою, проте зазначена розбіжність не сягнула статистичної значущості (див. табл. 1).

Також не спостерігали статистично значущих відмінностей у групах чоловіків і жінок за показниками тривалості існування СН, середньодобовою ЧСС, рівнями САТ, ДАТ та ІМТ.

При зіставленні ехокардіографічних параметрів виявили статистично значуще більший передньозадній розмір ЛП у чоловіків (5,0 проти

4,67 см у жінок; $p=0,001$). Усі інші показники, зокрема віднесені до площі поверхні тіла, в цих когортах не відрізнялися. За лабораторними показниками та рівнем інсуліну групи також не відрізнялися. Рівень циркулюючого цитруліну виявився майже вдвічі більшим у когорті жінок (161 проти 98 мкмоль/л у чоловіків; $p=0,012$).

Аналіз показників функціонального стану нирок у всіх пацієнтів із супутнім ЦД виявив нижчі значення ШКФ у жінок (49 проти 55 мл/(хв · 1,73 м²) у чоловіків; $p=0,0001$) та вищий рівень азоту сечовини (2,94 проти 2,35 ммоль/л у чоловіків; $p=0,03$). За іншими показниками стану нирок, що вивчалися, групи статистично значуще не відрізнялися (див. табл. 7).

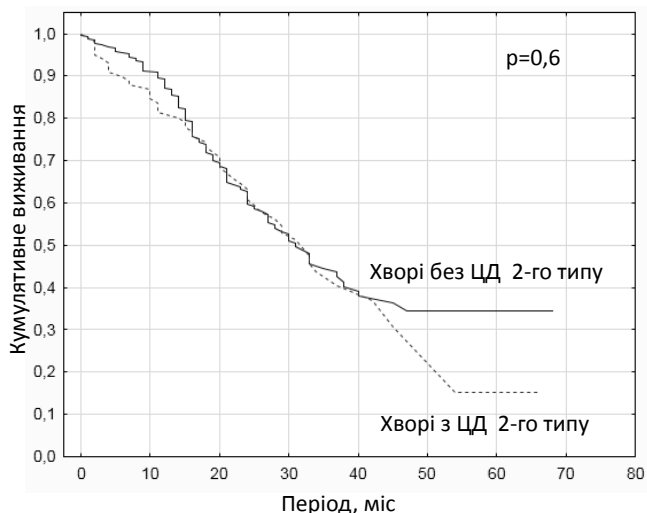


Рис. 1. Кумулятивні криві виживання чоловіків із ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від наявності ЦД 2-го типу.

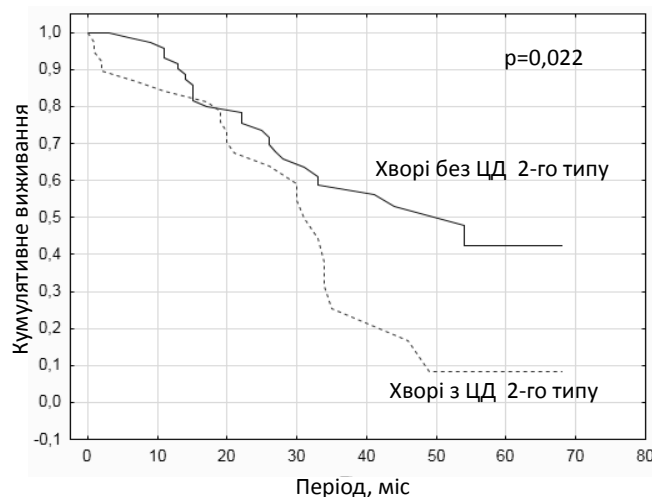


Рис. 2. Кумулятивні криві виживання жінок із ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від наявності ЦД 2-го типу.

ОБГОВОРЕННЯ

Наявність ЦД значно збільшує ризик розвитку СН, причому поширеність ХСН вища серед жінок (American Diabetes Association, 2010). Уперше різниця щодо частоти виникнення ЦД за статевою ознакою була продемонстрована у Фремінгемському дослідженні [12, 13]. За даними цього дослідження, ризик розвитку СН при ЦД був вищим, порівняно із загальною популяцією, у 4 рази для чоловіків та у 8 разів – для жінок. За іншими даними, ризик виникнення СН при ЦД 2-го типу вдвічі збільшується в чоловіків та у 5 разів у жінок [12]. За результатами реєстрів госпіталізованих пацієнтів з приводу СН у Європі та Північній Америці, поширеність ЦД 2-го типу становила близько 40–45 % [10, 21, 22], але ці дані були отримані без врахування ФВ ЛШ. У дослідженні ASIAN-HF поширеність ЦД 2-го типу в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ спостерігалася у 43 % чоловіків та у 42 % жінок [8]. У нашому дослідженні встановлено, що поширеність супутнього ЦД 2-го типу в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ значно вища в жіночій популяції, ніж у чоловічій (41,0 проти 27,9 %).

Існує достатня кількість публікацій про взаємозв'язок ЦД з виникненням ІХС, при цьому макросудинні ускладнення (зокрема інсульт, захворювання периферичних артерій тощо) є причиною смерті пацієнтів із ЦД у 67 % випадків [6, 9]. Враховуючи це, можливо було б припустити, що серед пацієнтів із ХСН у поєднанні з ЦД 2-го типу буде більшою частка хворих з ІХС. Однак у дослідженні ASIAN-HF [8] визначено, що такий взаємозв'язок більш характерний для жіночої

когорти пацієнтів. У нашому дослідженні не отримано статистично значущих відмінностей за етіологічним фактором виникнення ХСН (ІХС, ГХ та їх поєднання), тяжкістю функціонального класу за NYHA, а також коморбідними станами (ХОЗЛ, ФП) як у чоловіків, так і у жінок залежно від наявності в них ЦД 2-го типу.

Результати клінічних досліджень дещо суперечливі щодо ризику загальної смертності від серцево-судинних захворювань, яку пов'язують із ЦД 2-го типу. У більшості з них продемонстровано, що ЦД 2-го типу підвищує ризик смерті у хворих із СН, особливо за зниженої ФВ ЛШ [18]. У Фремінгемському дослідженні показано, що ризик смерті при ЦД 2-го типу підвищується в жіночій популяції пацієнтів із ХСН [13]. У пізніших роботах встановлено, що виживання хворих із ХСН було гіршим за наявності ЦД 2-го типу незалежно від статі [4, 16]. У нашому дослідженні наявність ЦД 2-го типу в пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ статистично значуще скорочувала життя в жіночій популяції і не впливала на тривалість життя чоловіків. Ці результати збігаються з даними, отриманими в ASIAN-HF [8]. За результатами цього дослідження, цікавим виявився той факт, що жінки з ЦД 2-го типу мали менший ІМТ, ніж чоловіки (23,4 проти 26,4 кг/м²). Однак в обстеженій нами когорті пацієнтів такої різниці не виявлено. ІМТ у чоловіків і жінок із ЦД 2-го типу був майже однаковим. При цьому в чоловіків із ЦД 2-го типу ІМТ виявився статистично значуще більшим при порівнянні з таким у чоловіків без ЦД 2-го типу.

Заслужують на увагу й результати ехокардіографічного обстеження, згідно з якими жінкам із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ у поєднанні з ЦД 2-го

типу притаманні менші розміри ЛП (лінійні та об'ємні) порівняно з пацієнтками без нього, а також з аналогічною когортою чоловіків із ЦД 2-го типу. Можливо, ці результати пов'язані з тим, що в жінок із ЦД 2-го типу була вдвічі меншою частота виявлення ФП (див. табл. 1), хоча ця різниця і не була статистично значущою, а отже, не може повністю пояснити цей факт, що потребує подальшого дослідження. Жінкам із ЦД 2-го типу була притаманна і менша ФВ ЛШ (див. табл. 3), що також може впливати на скорочення тривалості життя цих пацієнтів. Вищенаведені зміни збігаються з даними, отриманими Н.Л. Кім та співавторами [11], але варто враховувати, що останній аналіз був проведений серед осіб азійської популяції.

У низці досліджень продемонстровано, що діастолічна дисфункція ЛШ та його гіпертрофія частіше трапляються в жінок із ХСН та ЦД 2-го типу [14, 20]. Відповідні дані в жінок асоціюються з результатами нашого аналізу, згідно з яким жінки з ЦД 2-го типу мали вищі значення показника E/e' порівняно з жінками без ЦД. Водночас ми не спостерігали статистично значущих відмінностей у порівнюваних групах за товщиною стінок ЛШ та ІММЛШ.

Доведено, що діабетична нефропатія, яка на ранніх стадіях виявляється лише мікроальбумінурією, а пізніше порушенням ШКФ, асоційована з розвитком СН. У популяції жінок протеїнурія погіршує прогноз виживання за рахунок зниження онкотичного тиску плазми та фільтраційної функції нирок [17]. Із зазначеними даними асоціюється виявлений нами факт щодо більш вираженого порушення азотовидільної функції нирок у когорті жінок із ЦД 2-го типу порівняно з аналогічною групою чоловіків. Оскільки нирки – це основний орган, в якому відбувається метаболізм цитруліну, підвищення його рівня в крові може свідчити про недостатнє захоплення цитруліну нирками при їх ушкодженні [5]. Це узгоджується з більш вираженими ознаками порушення функції нирок саме в жінок, які ми отримали в результаті цього дослідження. Разом з тим, не можна повністю заперечити і додатковий механізм зростання вмісту цитруліну у крові в жінок, який може бути відображенням інтенсивності утворення токсичних концентрацій NO у макрофагах за допомогою індукцибельної NO-синтази – оскільки цитрулін являє собою біпродукт (у співвідношенні 1 : 1) зазначеної реакції [2, 3]. Останньому припущенню може відповідати факт більш вираженого підвищення рівня сечової кислоти у крові, який розглядається як дотичний маркер оксидативного стресу [3].

Отже, у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, дані яких було проаналізовано в цій роботі, наявність ЦД 2-го типу характеризується гіршим клінічним перебігом захворювання лише в жінок,

що поєднується з ознаками більш вираженого ураження органів-мішеней (серце, нирки) в останніх. При цьому порівняно з чоловіками з ЦД 2-го типу в жінок із ЦД 2-го типу зафіксовано гіршу азотовидільну функцію нирок. Патолофізіологічна природа вищенаведених статевих відмінностей потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

1. У диспансерній групі пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка загальною чисельністю 490 осіб цукровий діабет 2-го типу був наявний у 27,9 % чоловіків та у 41,0 % жінок.

2. Між групами чоловіків із хронічною серцевою недостатністю, зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, із цукровим діабетом 2-го типу та чоловіків із хронічною серцевою недостатністю без цукрового діабету не виявлено статистично значущих відмінностей за віком, тривалістю серцевої недостатності, функціональним класом за NYHA, структурою коморбідної патології, значеннями фракції викиду лівого шлуночка та іншими рутинними кардіографічними показниками. Водночас у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу спостерігалися вищий індекс маси тіла та гірші показники азотовидільної функції нирок (креатинін, швидкість клубочкової фільтрації).

3. У жіночій когорті, за відсутності статистично значущих відмінностей між групами із цукровим діабетом 2-го типу та без такого за віком, тривалістю серцевої недостатності, функціональним класом за NYHA та структурою коморбідної патології, пацієнтки з цукровим діабетом 2-го типу характеризувалися меншими розмірами лівого передсердя, нижчою фракцією викиду лівого шлуночка, більшими значеннями показника діастолічної функції лівого шлуночка E/e' , гіршою азотовидільною функцією нирок, більш вираженою мікроальбумінурією, а також вищими рівнями сечової кислоти і цитруліну в плазмі крові.

4. Кумулятивне виживання впродовж 5 років у чоловічій когорті у групах із цукровим діабетом 2-го типу та без такого не відрізнялося, в той час як жінки з цукровим діабетом характеризувалися статистично значуще нижчим п'ятирічним виживанням порівняно з жінками без цукрового діабету.

5. Жінки з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу порівняно з чоловіками з аналогічною супутньою патологією характеризуються меншими розмірами лівого передсердя, але гіршими показниками азотовидільної функції нирок поряд із вищим рівнем циркулюючого цитруліну.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Л.В., Н.Т.; збір матеріалу – Н.Т., Т.Г., О.Ф., Г.Д., Л.М.; статистичне опрацювання даних – Н.Т.; написання статті – Н.Т., О.Ф., Н.Л.; редагування тексту – Л.В., Н.Т.

Література

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Серцева недостатність та коморбідні стани.– 2017.– Додаток № 1.
2. Галунска Б., Паскалев Д., Янкова Т., Чанкова П. Двухикий Янус биохимии: мочевая кислота – оксидант или антиоксидант? // Нефрология.– 2004.– Том 8.– № 4.– С. 25–31.
3. Мхітарян Л.С., Кучменко О.Б., Євстратова І.Н. та ін. Цитрулін як маркер функціонального стану органів за умов патологічних станів // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 109–115.
4. Andersson C., Weeke P., Pecini R. et al. Long-term impact of diabetes in patients hospitalized with ischemic and non-ischemic heart failure // Scand. Cardiovasc. J.– 2010.– Vol. 44.– P. 37–44. doi: 10.3109/14017430903312438.
5. Bahri S., Zerrouk N., Aussel C. et al. Citrulline: from metabolism to therapeutic use // Nutrition.– 2013.– Vol. 29 (3)– P. 479–484. doi: 10.1016/j.nut.2012.07.002.
6. Campbell P., Krim S., Ventura H. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes – A Review Of The Epidemiology And Outcomes // Cardiac Failure Review.– 2015.– Vol. 1 (1)– P. 8–10. doi: 10.15420/cfr.2015.01.01.8.
7. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Celemajer D.S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340.– P. 1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
8. Chanchal Chandramouli, Tiew-Hwa Katherine Teng, Wan Ting Tay et al. Impact of diabetes and sex in heart failure with reduced ejection fraction patients from the ASIAN-HF registry // Eur. J. Heart Failure.– 2019.– Vol. 21.– P. 297–307. doi: 10.1002/ejhf.1358.
9. Das S.R., Drazner M.H., Yancy C.W. et al. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial // Amer. Heart J.– 2004.– Vol. 148.– P. 883–888. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.019.
10. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., DeVore A.D. et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry // Amer. Heart J.– 2016.– Vol. 182.– P. 9–20. doi: 10.1016/j.ahj.2016.07.025.
11. Kim H.L., Kim M.A., Park K.T. et al. Gender difference in the impact of coexisting diabetes mellitus on long-term clinical outcome in people with heart failure: a report from the Korean Heart Failure Registry. Diabetic Medicine // J. British Diabetic Association.– 2019.– Vol. 36 (10)– P. 1312–1318. doi: 10.1111/dme.14059.
12. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // JAMA.– 1979.– Vol. 241.– P. 2035–2038. doi:10.1001/jama.1979.03290450033020.
13. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study // Amer J. Cardiol.– 1974.– Vol. 34.– P. 29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
14. Kiencke S., Handschin R., von Dahlen R. et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome // Eur. J. Heart Fail.– 2010.– Vol. 12.– P. 951–957. doi: 10.1093/eurjhf/hfq110.
15. Lloyd D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update. A Report from the American Heart Association // Circulation.– 2010.– Vol. 121.– P. 46–215. doi: 10.1161/circulationaha.109.192667.
16. MacDonald M.R., Jhund P.S., Petrie M.C. et al. Discordant short- and long-term outcomes associated with diabetes in patients with heart failure: importance of age and sex: a population study of 5.1 million people in Scotland // Circ. Heart Fail.– 2008.– Vol. 1.– P. 234–241. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.794008.
17. Maric C. Sex, diabetes and the kidney // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.– 2009.– Vol. 296.– P. F680– F688. doi: 10.1152/ajprenal.90505.2008.
18. Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Failure.– 2018.– Vol. 20.– P. 853–872. doi:10.1002/ejhf.1170.
19. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. American Diabetes Association // Diabetes Care.– 2014.– Vol. 37 (Suppl)– P. 14–80. doi: 10.2337/dc14-S014.
20. Stone P.H., Muller J.E., Hartwell T. et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group // J. Amer. Coll. Cardiol.– 1989.– Vol. 14.– P. 49–57. doi: 10.1016/0735-1097(89)90053-3.
21. Targher G., Dauriz M., Laroche C. et al. ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry // Eur. J. Heart Fail.– 2017.– Vol. 19.– P. 54–65. doi: 10.1002/ejhf.679.
22. Win T.T., Davis H.T., Laskey W.K. Mortality among patients hospitalized with heart failure and diabetes mellitus: results from the National Inpatient Sample 2000 to 2010 // Circ. Heart Fail.– 2016.– Vol. 9.– P. 003–023. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986.

Клинико-инструментальная характеристика и пятилетняя выживаемость мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач, Е.Л. Филатова, Т.И. Гавриленко, А.Е. Дудник, Н.Г. Липкан, Л.С. Мхитарян

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

Цель работы – сравнить клинико-инструментальные показатели и кумулятивную выживаемость женщин и мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) с гипертонической болезнью (ГБ) или без нее, со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), в зависимости от наличия у них сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 490 историй болезни пациентов, наблюдавшихся в отделе сердечной недостаточности в период с 2011 до 2018 г., с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA, фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$, в возрасте 40–80 лет (медиана (квартили) – 64 (56,00; 69,00) года). Исследуемая группа включала преимущественно больных с ИБС в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) – 403 (82,2 %) пациентов, с изолированной ИБС – 55 (11,2 %) и с изолированной ГБ – 32 (6,6 %). Большинство больных (278 (56,7 %)) имели постоянную форму фибрилляции предсердий. Среди исследуемых было 373 (76,1 %) мужчины и 117 (23,9 %) женщин. Сравнение проводили в группах мужчин и женщин в зависимости от наличия у них СД 2-го типа. Пациентов включали в исследование в фазу клинической компенсации, то есть в эволюционном состоянии.

Результаты и обсуждение. Установлено, что распространенность СД 2-го типа в популяции исследуемых мужчин с ХСН и сниженной ФВЛЖ существенно меньше, чем в популяции женщин. Между исследуемыми группами не выявлено статистически значимых различий по этиологии возникновения, тяжести ХСН по NYHA, а также структуре коморбидных состояний. Также не выявлено статистически значимых различий по возрасту, среднесуточной частоте сокращений сердца, показателям систолического и диастолического артериального давления. Вопреки ожиданиям, уровни инсулина, как в мужской, так и в женской когортах статистически значимо не различались у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа и без СД. У мужчин с ХСН со сниженной ФВЛЖ и сопутствующим СД 2-го типа выявлен статистически значимо больший индекс массы тела, больший переднезадний размер левого предсердия, большая скорость клубочковой фильтрации, меньший уровень азота мочевины и почти вдвое меньший уровень циркулирующего цитруллина по сравнению с таковым у женщин. У женщин с ХСН со сниженной ФВЛЖ и сопутствующим СД 2-го типа по сравнению с женщинами без сопутствующего СД статистически значимо меньшими были ФВЛЖ и размер левого предсердия, большими оказались уровень циркулирующего цитруллина и отношение E/e' . Анализ функционального состояния почек показал ухудшение азотовыделительной функции почек во всех исследуемых группах при наличии СД 2-го типа. Данные пятилетней выживаемости мужчин с ХСН со сниженной ФВЛЖ в зависимости от наличия у них СД 2-го типа не различались. При анализе влияния СД 2-го типа на продолжительность жизни у женщин с ХСН со сниженной ФВЛЖ наблюдали достоверно худший прогноз.

Выводы. Пациенты с ХСН со сниженной ФВЛЖ и наличием СД 2-го типа характеризуются более тяжелым клиническим течением заболевания только у женщин, сочетающимся с признаками более выраженного поражения органов-мишеней (сердце, почки) и значительным снижением азотовыделительной функции почек. Наличие сахарного диабета 2-го типа у мужчин не влияет на продолжительность их жизни, в то время как женщины с СД 2-го типа характеризовались достоверно худшей пятилетней выживаемостью по сравнению с женщинами без СД.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, выживаемость.

Clinical and instrumental characteristics and five-year survival of men and women with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type II diabetes mellitus

L.G. Voronkov, N.A. Tkach, O.L. Filatova, T.I. Gavrilenko, G.Ye. Dudnik, N.G. Lipkan, L.S. Mkhitarян

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

The aim – to compare clinical and instrumental parameters and cumulative survival of women and men with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LV EF), depending on the presence of type II diabetes mellitus.

Materials and methods. A retrospective analysis of 490 case histories of patients observed in the heart failure department in the period from 2011 to 2018, with CHF, II–IV NYHA functional class, LVEF $\leq 40\%$, 40–80 years of age (median (quartiles)) – 64 (56.00; 69.00) years). The study group included mainly patients with coronary heart disease in combination with hypertension – 403 (82.2 %) patients, with isolated coronary heart disease – 55 (11.2 %) and with isolated hypertension – 32 (6.6 %). Most patients (278 (56.7 %)) had a permanent form of atrial fibrillation. Among the

subjects were 373 (76.1 %) men and 117 (23.9 %) women. Comparisons were performed in populations of men and women depending on the presence of type 2 diabetes. Patients were included in the study in the phase of clinical compensation, in the euvolemic state.

Results and discussion. The analysis revealed that the prevalence of type 2 diabetes mellitus in the population of men with CHF and reduced LV EF is significantly lower than in the female population. There were no significant differences between the study groups by etiology, the NYHA class, as well as the structure of comorbid conditions. Also there were no significant differences in age, mean daily heart rate, systolic and diastolic blood pressure. Despite expectations, insulin levels in both male and female cohorts did not differ significantly in patients with and without concomitant diabetes. In the cohort of men with CHF and reduced LV EF with concomitant diabetes the body mass index, anteroposterior left atrial size, GFR values were significantly higher, whereas the level of circulating citrulline and urea nitrogen were significantly lower compared to women. Women with CHF with reduced LV EF and concomitant diabetes compared to women without diabetes had lower LV EF and left atrial size, higher circulating citrulline levels, and E/e' ratios. Analysis of the kidneys functional state showed deterioration of nitrogen excretory function in all study groups in the presence of type 2 diabetes mellitus. The five-year survival of men with CHF and reduced LV EF did not differ depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. Instead, when analyzing the effect of type 2 diabetes mellitus on life expectancy in women with CHF and reduced LV EF, we observed a significantly worse prognosis.

Conclusions. Woman with CHF and reduced LV EF with concomitant type 2 diabetes mellitus is characterized by a worse clinical course of the disease, which is combined with signs of more pronounced damage to target organs (heart, kidneys). At the same time, in women with diabetes, compared with men, the nitrogen-excreting renal function is significantly lower. Cumulative 5-year survival in the male cohort depending on presence of diabetes did not differ, while women with diabetes were characterized by significantly lower 5-year survival compared to women without diabetes.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, survival.

Перший досвід застосування в Україні системи Ultrasept для оклюзії вушка лівого передсердя в пацієнтів з фібриляцією передсердь

Є.Ю. Марушко, Г.Б. Маньковський, М.С. Мешкова, С.О. Кузьменко,
О.С. Різник, Ю.І. Сусліна, Г.І. Ємець, І.М. Ємець

Клініка для дорослих ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії
МОЗ України», Київ

Мета роботи – представити перший в Україні досвід використання системи LAAO Ultrasept для проведення процедури оклюзії вушка лівого передсердя пацієнтам із фібриляцією передсердь.

Матеріали і методи. У статті наведено клінічні випадки чотирьох пацієнтів віком 24–68 років із фібриляцією передсердь та неефективною антикоагулянтною терапією або протипоказаннями до неї.

Результати та обговорення. Всім пацієнтам проведено транскатетерну оклюзію вушка лівого передсердя. Досягнуто повної оклюзії устя вушка без резидуальних парадавайсових плинів. Через 30–45 днів після процедури в жодному випадку не виявлено зміщення пристрою або його тромбозу.

Висновки. Система оклюзії вушка лівого передсердя Ultrasept дозволяє виконувати транскатетерну оклюзію вушка лівого передсердя із добрими безпосередніми результатами при доброму профілю безпечності процедури.

Ключові слова: транскатетерна оклюзія вушка лівого передсердя, фібриляція передсердь.

Лікування фібриляції передсердь (ФП) та профілактика її ускладнень – це актуальне питання сучасної кардіології з огляду на відносно високу поширеність захворювання та значний соціально-економічний вплив інвалідизувальних наслідків церебральної емболії, що може супроводжувати цей вид аритмії. У загальній популяції ФП реєструють у 1–2 % населення, а у віці понад 70 років показник зростає до 5–10 % [2].

ФП створює передумови для тромбоутворення в передсердях та церебральної емболії, яка призводить до транзиторних ішемічних атак або лакунарних інсультів. Згідно зі статистичними даними, які лягли в основу розроблення калькулятора CHA₂DS₂-VASc score, відповідно до наявності різних супутніх факторів ризику щорічна частота гострих порушень мозкового кровообігу в пацієнтів із ФП може варіювати від 0,7 до 14,2 %. Патолофізіологічними передумовами до тромбоутворення є дилатація та зменшення швидкості кро-

воплину в передсердях та їх вушках, ендотеліальна дисфункція ендокарда вушок передсердь, протромботичний стан коагуляційної системи хворого із ФП [3]. При цьому, хоча утворення тромбів може відбуватися в різних частинах передсердь (обидва вушка, міжпередсердна перегородка, край овального вікна, яке функціонує), у більш ніж 90 % випадків джерелом тромбоемболії є саме вушко лівого передсердя (ЛП) [2]. Крім частоти залучення, велике значення мають особливості анатомії та розташування вушка ЛП (церебральна емболія, на відміну від легеневої емболії з вушка правого передсердя; великий розмір та трабекулярність, що уможливорює, на відміну від інших локалізацій, формування великих тромботичних мас, які здатні викликати клінічно значущі ішемічні інсульти). Усе це ставить вушко ЛП у позицію лідера серед можливих джерел церебральної емболії при ФП та робить його головною мішенню профілактичного втручання.

У пацієнтів з ФП тривала антикоагулянтна терапія довго була єдиним методом профілактики тромбозу вушка ЛП та можливих випадків церебральної тромбоемболії. Проте частина пацієнтів мають протипоказання до тривалої антикоагуляції (високий ризик геморагічних подій за шкалою ризику HAS-BLED, наявність онкологічних, гастроентерологічних, проктологічних або гінекологічних захворювань тощо) або небажання чи неможливості притримуватися цієї терапії. Альтернативою тривалій антикоагулянтній терапії стало вилучення порожнини вушка ЛП з кровоплину – оклюзія вушка ЛП. Кардіохірургічна резекція вушка ЛП є травматичною процедурою, яка вимагає відкритого хірургічного втручання та не є обґрунтованою, якщо тільки не проводиться одночасно з іншими хірургічними маніпуляціями (протезування клапанів серця, аортокоронарне шунтування тощо). У 2001 р. Н. Sievert зі своїми колегами вперше у світі провів інтервенційну оклюзію вушка ЛП у хворого з ФП. З того часу почався безперервний розвиток технології цього медичного втручання, розробка та вдосконалення різних пристроїв для імплантації у вушко ЛП.

На сьогодні існує низка оклюдерів різних дизайнів, які можна класифікувати на три групи [3]:

1. Дизайн «заглушки» (plug): система для ендovasкулярної імплантації, що має одночастковий дизайн та ізолює вушко ЛП у ділянці шийки (тобто імплантується повністю всередині устя вушка ЛП). Приклади: WATCHMAN™ (Boston Scientific, Marlborough, MA, США), WaveCrest® (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, США).

2. Дизайн «пустушки» (pacifier): система для ендovasкулярної імплантації, що має зовнішній диск для запечатування устя (розташовується назовні устя вушка ЛП) та частку, що слугує якорем усередині вушка ЛП. Приклади: Amplatzer™ Cardiac Plug (ACP, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, США), Amulet™ (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, США), Ultraseal (Cardia, Inc., Eagan, MN,

США), LАmbre™ (Lifetech, Shenzhen, Китай), Ultrasept (Cardia, США).

3. Пристрої для лігації: система для гібридного ендокардіального та епікардіального доступів, що дозволяє провести лігацію вушка ЛП у ділянці його шийки. Приклади: Lariat® (SentreHEART, Inc., Redwood City, CA, США).

Серед представлених вище пристроїв оклюдер UltraSept є приладом останнього покоління, який спроектований з урахуванням 18-річного досвіду проведення оклюзії вушка ЛП. Оклюдер є винятково гнучким та «м'яким», що зводить вірогідність ускладнень процедури (ушкодження вушка ЛП) до мінімуму порівняно із системами попередніх поколінь. Найважливішою перевагою оклюдера Ultrasept є можливість, навіть після встановлення та виявлення неоптимального його положення, скласти та повторно встановлювати у вушко в більш оптимальну позицію, доки не буде досягнуто повне запечатування устя вушка ЛП. Хоча оклюдер Ultrasept уже тривалий час активно використовується в Європі, досвіду застосування його на території України досі немає. Усе перераховане вище стало підставою для представлення в цій публікації вперше в Україні результатів оклюзії вушка ЛП у 4 пацієнтів з ФП із застосуванням Ultrasept (Cardia).

Характеристика системи для оклюзії вушка лівого передсердя Ultrasept (Cardia). Оклюдер складається з проксимального диска та дистальної частки, з'єднаних титановим шарнірним «суглобом». Шарнірний «суглоб» дозволяє створювати кут між проксимальним диском та дистальною часткою, потрібний для успішної імплантації пристрою у вушко ЛП, що має форму «курячого крила», або має раннє відгалуження його відростків (форма «кактуса») (рис. 1).

Проксимальний нітиноловий диск вкритий полівініловою піною для надійної ізоляції порожнини вушка ЛП та має шарнір для фіксації до системи доставки. Дистальна частка, формою напівсфери з нітинолового каркасу, має по зовнішньому радіусу

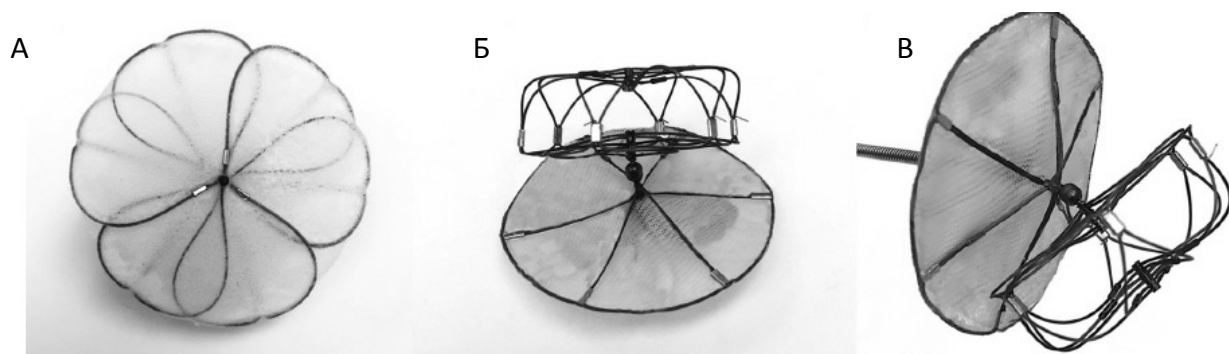


Рис. 1. Зовнішній вигляд оклюдера Ultrasept (Cardia) [1]: А – проксимальний диск; Б – шарнірний «суглоб»; В – дистальна частка.

частокіл з 12 нітинолових гачків із рентгеноконтрастними маркерами, спрямованих у бік устя вушка ЛП, які встановлюються між трабекулами ЛП та фіксують оклюдер. Лінійка розмірів відповідно до діаметра дистальної частки нараховує 9 варіантів (16–32 мм), що відповідають діаметру «зони посадки» 11–26 мм. Проксимальний диск на 6 мм більший за дистальну частку. Перевищення величини діаметра дистальної частки щодо діаметра «зони посадки» рекомендоване щонайменше на 25 %.

Система доставки має товщину 12 Fr. Система проведення складеного оклюдера по катетеру має на дистальному кінці маніпулятор у вигляді щипців, який керується системою управління із проксимального кінця, та під час надягання оклюдера на систему захоплює шарнірний відросток у центрі проксимального диска, утворюючи шарнірне з'єднання між пристроєм та системою доставки. Важливою особливістю оклюдера є можливість його повторного складання та повторної репозиції на будь-якому етапі імплантації до моменту фінального розчеплення маніпулятора системи доставки та шарнірного відростка проксимального диска.

Система отримала CE-марку в Європейському Союзі у 2016 р. У 2018 р. L. Asmarats та співавтори [1] опублікували дані мультицентрового дослідження, за участю 126 пацієнтів із ФП, яким проводилася оклюзія вушка ЛП оклюдером Ultrasept (Cardia). Успішне встановлення пристрою зафіксовано у 97 % випадків. Великі серцево-судинні події виникли у 3 (2,4 %) хворих: по одному випадку тампонади серця, ішемічного інсульту та емболізації оклюдером відповідно. За даними черезстравохідної ехокардіографії випадків вираженого (≥ 5 мм) парадевайсового плинину не було. Пацієнтів виписали додому наступного дня переважно з рекомендаціями застосування подвійної антиагрегантної терапії (ацетилсаліцилова кислота в дозі 75–100 мг/добу, клопидогрель у дозі 75 мг/добу). Планово всім пацієнтам через 30–45 днів проводили черезстравохідну ехокардіографію. Тромбоз оклюдера виявлено в 4 пацієнтів, у всіх випадках його було усунуто оральними антикоагулянтами. Таким чином, оклюдер вушка ЛП Ultrasept показав себе ефективним і безпечним пристроєм.

Відносні показання до проведення оклюзії вушка ЛП:

1. ФП із необхідністю тривалого профілактичного прийому антикоагулянтів (кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) у поєднанні з високим ризиком геморагічних подій (кількість балів за шкалою HAS-BLED ≥ 3).

2. Пацієнти із тромбоемболічними подіями, пов'язаними із тромбоутворенням усередині порожнини серця на тлі ФП, незважаючи на адекватну антикоагулянтну терапію.

3. ФП із необхідністю тривалого профілактичного прийому антикоагулянтів (кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) у поєднанні з різким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та/або значними кровотечами в анамнезі та/або станами, що створюють передумови для геморагічних подій (злаякісні новоутворення, виразки шлунково-кишкового тракту, гінекологічні захворювання тощо) та/або потреба в потрійній антитромботичній терапії (після черезшкірного коронарного втручання або аортокоронарного шунтування).

4. Жінкам дітородного віку із ФП для уникнення тератогенного впливу антикоагулянтів при плануванні вагітності.

5. Як альтернатива тривалій антикоагулянтній терапії при бажанні пацієнта уникнути останньої.

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Пацієнт Б., чоловік, 52 роки, страждав протягом останніх 4 років на пароксизмальну форму ФП. Напади виникали в середньому 1 раз на тиждень, тривали 12–36 год, перебігали з частотою скорочень серця 100–120 за 1 хв, виникали попри щоденний прийом бісопрололу в дозі 10 мг/добу та аміодарону 200 мг/добу протягом усього перебігу хвороби. Напади часто потребували електричної кардіоверсії після проведення черезстравохідної ехокардіографії. Було вжито дві спроби радіочастотної катетерної деструкції у 2017 та 2018 р., проте вони виявилися неефективними. Захворювання щитоподібної залози за даними ультразвукового обстеження та рівня тиреотропного гормону сироватки крові були заперечені. Згідно з даними трансторакальної ехокардіографії, хворий мав добру скоротливість лівого шлуночка (фракція викиду 57 %), клапани серця – без значущої патології, діаметр ЛП – 37 мм. Після обговорення з пацієнтом можливої тактики лікування він вибрав варіант оклюзії вушка ЛП для уникнення постійного профілактичного прийому антикоагулянтів.

Пацієнт В., чоловік, 57 років, страждав протягом останніх 6 років на тривалу персистентну форму ФП, нормосистолічний варіант. Незважаючи на безперервний прийом новітніх оральних антикоагулянтів (ривароксабан у дозі 20 мг/добу), хворий переніс два ішемічні інсульти. Медикаментозно приймав аміодарон у дозі 200 мг/добу протягом останніх 3 років хвороби, попередній прийом пропafenону був неефективним. Було вжито дві спроби радіочастотної катетерної деструкції, проте вони виявилися неефективними. Захворювання щитоподібної залози за даними ультразвукового обстеження та рівня тиреотроп-

ного гормону сироватки крові були заперечені. Згідно з даними трансторакальної ехокардіографії, хворий мав добру скоротливість лівого шлуночка (фракція викиду 55 %), клапани серця – без значущої патології, діаметр ЛП становив 37 мм. Після обговорення з пацієнтом можливої тактики лікування він вибрав варіант оклюзії вушка ЛП через неефективність антикоагулянтної терапії для профілактики порушення мозкового кровообігу.

Пацієнт Ч., чоловік, 68 років, страждав протягом останніх 5 років на постійну форму ФП, нормосистолічний варіант. Медикаментозна терапія передбачала біспролол у дозі 5 мг/добу щоденно та дабігатран у дозі 150 мг двічі на добу. Було вжито три спроби радіочастотної катетерної деструкції, проте вони виявилися неефективними. Разом з пацієнтом у 2018 р. було прийнято рішення класифікувати ФП як постійну форму. Захворювання щитоподібної залози за даними ультразвукового обстеження та рівня тиреотропного гормону сироватки крові були заперечені. Згідно з даними трансторакальної ехокардіографії, хворий мав добру скоротливість лівого шлуночка (фракція викиду 67 %), клапани серця – без значущої патології, діаметр ЛП становив 54 мм. Після обговорення з пацієнтом можливої тактики лікування він вибрав варіант оклюзії вушка ЛП для уникнення постійного профілактичного прийому антикоагулянтів.

Пацієнтка С., жінка 24 роки, страждала на гіпертрофічну кардіоміопатію, пароксизмальну форму ФП та пароксизмальну надшлуночкову тахікардію. Напади часто потребували електричної кардіоверсії після проведення черезстравохідної ехокардіографії. Було вжито три спроби радіочастотної катетерної деструкції у 2012, 2015 та 2016 р., проте вони виявилися неефективними. Захворювання щитоподібної залози за даними ультразвукового обстеження та рівня тиреотропного гормону сироватки крові були заперечені. Згідно з даними трансторакальної ехокардіографії, пацієнтка мала добру скоротливість лівого шлуночка (фракція викиду 73 %), виражену гіпертрофію лівого шлуночка, діаметр ЛП дорівнював 43 мм. У минулому зафіксовано епізод тромбозу вушка ЛП, підтверджений за допомогою черезстравохідної ехокардіографії, який лікувався прийомом варфарину. Після обговорення з пацієнткою можливої тактики лікування вона вибрала варіант оклюзії вушка ЛП для уникнення постійного профілактичного прийому антикоагулянтів та уникнення тератогенного впливу під час майбутньої планованої вагітності.

Передопераційна оцінка вушка ЛП. Оцінку вушка ЛП проводили за допомогою амбулаторної черезстравохідної ехокардіографії із використанням апарата Philips CX50. Після місцевої анестезії

ротоглотки лідокаїном черезстравохідний датчик встановлювали в середньостравохідну позицію та проводили візуалізацію вушка ЛП у 4 проєкціях: 0°, 45°, 90°, 135°. Оцінювали форму вушка ЛП та класифікували її належність до однієї з 4 категорій («вітровка», «куряче крило», «кактус» чи «цвітна капуста»). Вимірювали устя вушка ЛП, яке визначали таким чином: візуалізували поперечний переріз обвідної артерії, від нього проводили уявну лінію до краю зв'язки між вушком ЛП та лівою верхньою порожнистою веною, діаметр устя визначали як частину вказаної уявної лінії від ендокарда до ендокарда країв вушка ЛП. Далі від центра устя ЛП проводили лінію довжиною в середньому 11 мм (10–12 мм) уздовж довгої осі вушка ЛП у його глибину та цим визначали рівень «зони посадки» (landing zone), площину, в якій відбудеться контакт ендокарда вушка ЛП та дистальної частки з гачками, – фактично місце фіксації оклюдера (рис. 2). На отриманому рівні перпендикулярно до довгої осі вушка ЛП визначали діаметр «зони посадки», згідно з яким і відбувався вибір діаметра пристрою, враховуючи необхідне перевищення щонайменше на 25 %.

Крім вищезначеного, визначали наявність тромбозу або складж-феномену у вушку ЛП та швидкість кровоплину на рівні його устя.

Процедура оклюзії вушка ЛП. Процедуру проводили під загальною анестезією зі штучною вентиляцією легень та контролем черезстравохідної ехокардіографії. Ехокардіографічний контроль передбачав повторну оцінку розмірів вушка ЛП перед остаточним вибором розміру оклюдера згідно зі вказаним вище протоколом, проте під контролем тиску в ЛП, який моніторувався напряду через інтродюсер для транссептальної пункції. Достовірними вважали виміри на тлі середнього тиску в ЛП понад 12 мм рт. ст. При нижчих показниках проводили внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину для створення гіперволемії та досягнення необхідної величини тиску в ЛП.

Правим трансфеморальним венозним доступом під контролем черезстравохідної ехокардіографії виконували транссептальну пункцію, прокол проводили по задньо-нижньому краю овальної ямки. Через транссептальний інтродюсер у ліву верхню легеневу вену заводили провідник Super Stiff 260 см, по якому міняли інтродюсер для транссептальної пункції на інтродюсер системи доставки Ultrasept. Інтродюсер системи доставки заводили у вушко ЛП шляхом підтягування до моменту «зісковзування» інтродюсера по зв'язці Маршала та «провалювання» кінчика системи у вушко ЛП. По інтродюсеру проводили катетер Pigtail та виводили дистальний кінець катетера до формування петлі відразу за кінчиком інтродюсе-

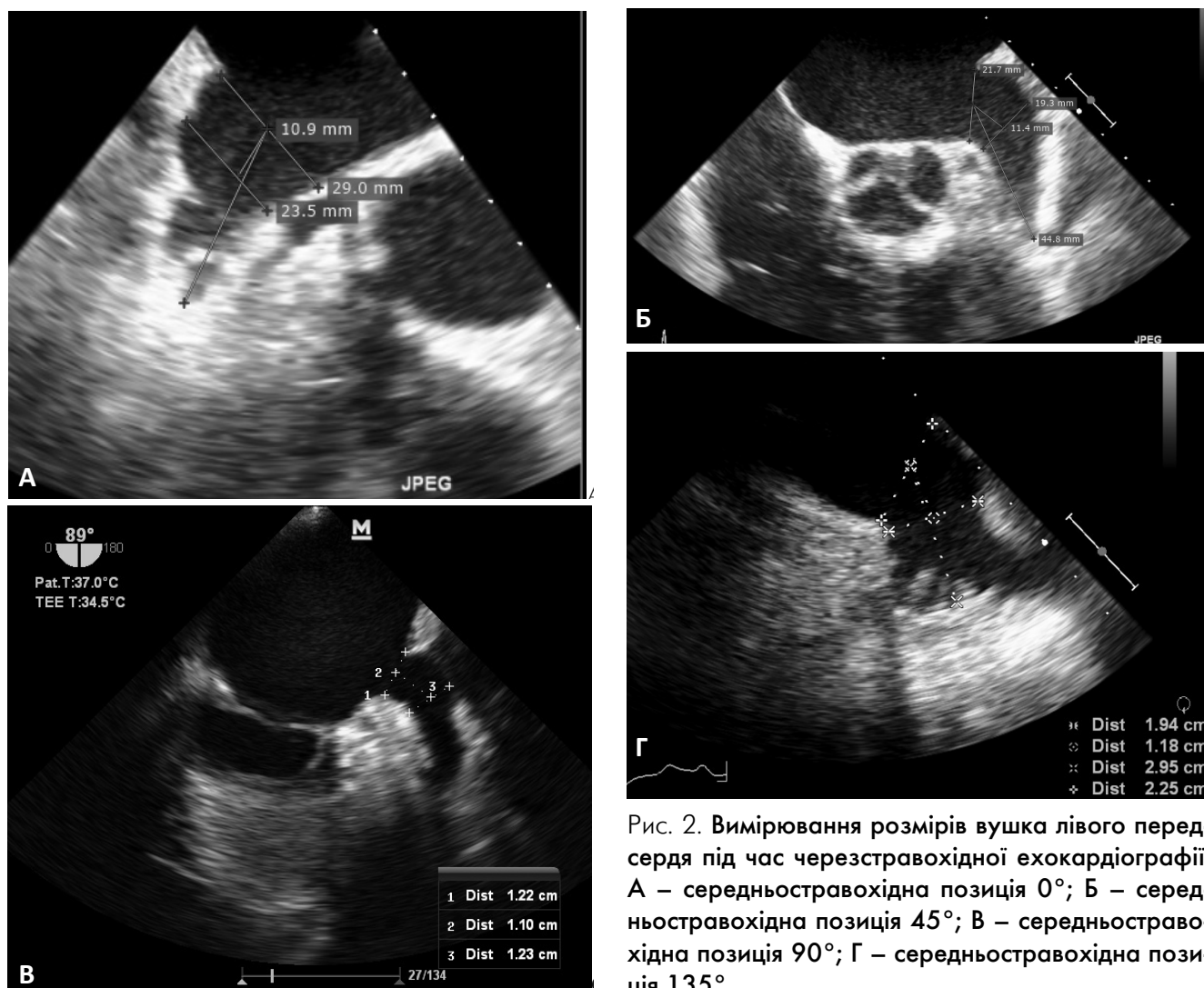


Рис. 2. Вимірювання розмірів вушка лівого передсердя під час черезстраховідної ехокардіографії: А – середньостраховідна позиція 0°; Б – середньостраховідна позиція 45°; В – середньостраховідна позиція 90°; Г – середньостраховідна позиція 135°.

ра. З петлею катетера Pigtail попереду кінчика інтродюсера вся система просувалася вглиб вушка ЛП приблизно на 10–12 мм. Надалі виконували ангиографію через Pigtail у проєкціях CRAN30 та CAUD30 (рис. 3). Вимірювали діаметр устя вушка ЛП та «зону посадки», отримані дані зіставляли з даними ехокардіографічних вимірів та здійснювали фінальний вибір діаметра оклюдера.

Оклюдер кріпився за шарнірний відросток до системи доставки та у фізіологічному розчині складався і заводився всередину інтродюсера. Розкриття оклюдера починали з дистальної частки шляхом підведення складеного пристрою до кінчика інтродюсера, фіксації системи доставки на місці та поступового «знімання» інтродюсера із системи доставки до повного вивільнення дистальної частки. Візуально оцінювали ступінь компресії дистальної частки всередині вушка ЛП, яка прямо пропорційно пов'язана зі ступенем фіксації пристрою. Позитивною ознакою вважали асиметрію («неправильне») розташування рентгеноконтраст-

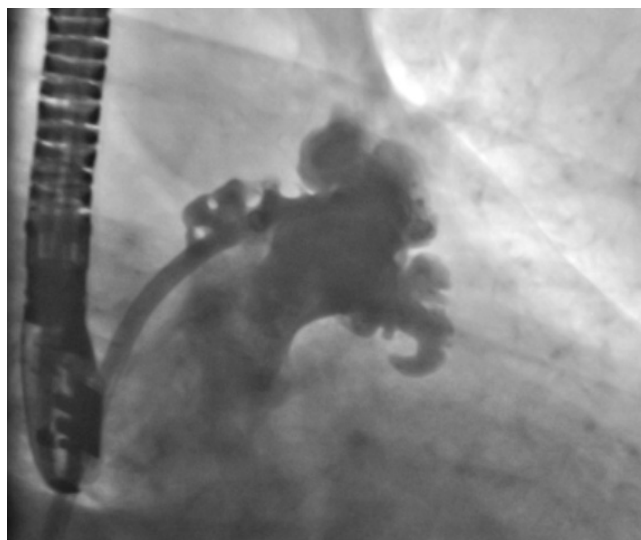


Рис. 3. Ангіографія вушка лівого передсердя в проєкції CAUD30.

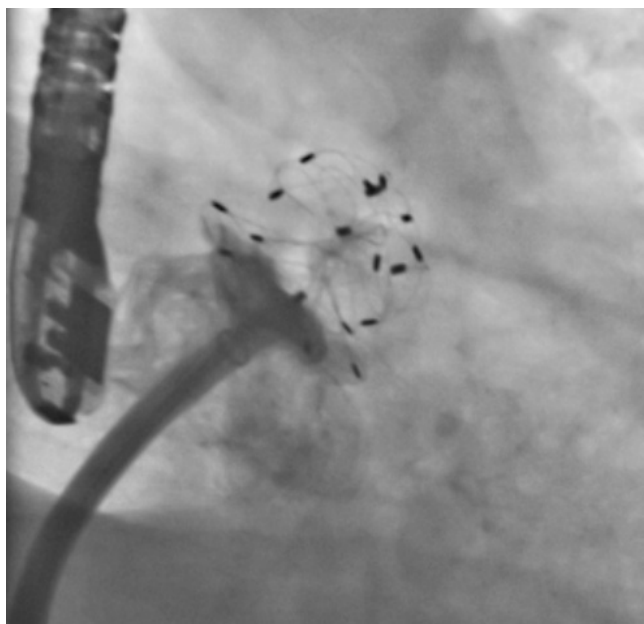


Рис. 4. Фінальна ангіографія показує відсутність значущого закидання контрастної речовини в порожнину вухка лівого передсердя (ознака доброго «запечаткування» устя).

них міток гачків дистальної частки, що свідчило про добру компресію дистальної частки. Розкриття проксимального диска також проводили шляхом «знімання» інтродюсера із системи доставки до повного вивільнення оклюдера. Надалі проводили тест на ступінь фіксації: дозованим зусиллям тягнули назад і штовхали вперед пристрій за систему доставки та слідкували за наявністю його зміщення або виходу з порожнини вухка ЛП.

Крізь інтродюсер виконували ангіографію із введенням контрасту перед проксимальним диском оклюдера та пошуком ознак парадевайсового закидання контрасту за проксимальний диск у порожнину оклюзованого вухка ЛП. За допомогою черезстравохідної ехокардіографії оцінювали наявність парадевайсових плинів та їх величину. Парадевайсовий плин оцінювали як невеликий при його товщині в найвужчій зоні < 3 мм, помірний – 3–5 мм, виражений – понад 5 мм. При задовільному результаті проводили фінальне від'єднання оклюдера від системи доставки, закінчували процедуру мануальним гемостазом.

Оцінка катамнезу. Через 45 днів усім пацієнтам амбулаторно проводили черезстравохідну ехокардіографію із візуалізацією вухка ЛП у проєкціях 0°, 45°, 90°, 135°. Звертали увагу на позицію пристрою, наявність тромботичних нашарувань на ньому та наявність парадевайсових плинів.

Результати. Усі процедури були проведені без ускладнень. Рентген-час становив у середньому $(15,1 \pm 0,8)$ хв експозиції. Тільки в одному випадку позиція оклюдера була визнана надто «глибокою», що потребувало складання оклюдера, репозиціонування та повторної імплантації пристрою. В інших випадках задовільного результату було досягнуто після першої спроби імплантації. Фінальна ангіографія показала асиметрію рентгеноконтрастних маркерів гачків дистальної частки (ознака доброї компресії), відсутність значущого закидання контрастної речовини в порожнину вухка ЛП (ознака доброго «запечаткування» устя) (рис. 4).

Пацієнти були екстубовані відразу після процедури в ангіоопераційній. Перед екстубацією було

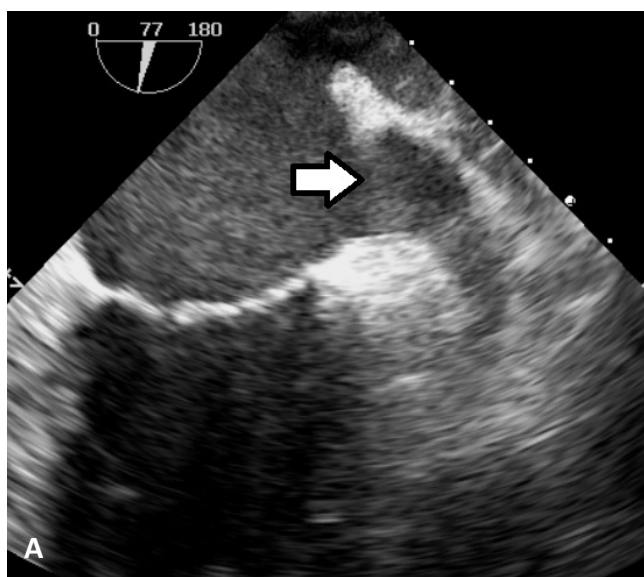


Рис. 5. Позиція оклюдера Ultrasept у вухку лівого передсердя за даними черезстравохідної ехокардіографії: А – вухку лівого передсердя до імплантації; Б – позиція оклюдера у вухку лівого передсердя після імплантації.

проведено фінальну черезстравохідну ехокардіографію (рис. 5), що показала в усіх випадках оптимальну позицію оклюдера та відсутність значущих парадевайсових плинів. Усі хворі були виписані додому наступного дня після процедури. Контрольна черезстравохідна ехокардіографія через 30–45 днів показала в усіх випадках оптимальну позицію пристрою, відсутність парадевайсових плинів та не виявила ознак тромбозу оклюдера.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: написання проекту статті – Є.М.; збір матеріалу – Є.М., М.М., С.К., О.Р., Ю.С.; огляд літератури – Є.М., М.М., С.К., Г.Є.; редагування статті – Г.М., Г.Є., І.Є.

Література

1. Asmarats L., Masson J.-B., Pagnotta P.A et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the Ultraseal Device: Insights From the Initial Multicenter Experience // ACC: Cardiovascular Interventions.– 2018.– Vol. 11 (19).– P. 1932–1941. doi: 10.1016/j.jcin.2018.05.023.
2. Chow D.H.F., Wong Y.-H., Park J.-W. et al. An overview of current and emerging devices for percutaneous left atrial appendage closure // Trends. Cardiovasc. Med.– 2019.– Vol. 29 (4).– P. 228–236. doi: 10.1016/j.tcm.2018.08.008.
3. Glikson M., Wolff R., Hindricks G. et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update // EuroIntervention.– 2020.– Vol. 15. doi: 10.4244/EIJY19M08_01.
4. Pison L., Potpara T.S., Chen J. et al., Conducted by the Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey // Europace.– 2015.– Vol. 17 (4). doi:10.1093/europace/euv069.

Первый опыт применения в Украине системы Ultrasept для окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий

Є.Ю. Марушко, Г.Б. Маньковский, М.С. Мешкова, С.А. Кузьменко, А.С. Резник, Ю.И. Суслина, Г.И. Емец, И.Н. Емец

Клиника для взрослых ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», Киев

Цель работы – представить первый в Украине опыт использования системы LAAO Ultrasept для проведения процедуры окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы. В статье приведены клинические случаи четырех пациентов в возрасте от 24 до 68 лет с фибрилляцией предсердий и неэффективной антикоагулянтной терапией или противопоказаниями к ее проведению.

Результаты и обсуждение. Всем пациентам была выполнена транскатетерная окклюзия ушка левого предсердия. Была достигнута полная окклюзия устья ушка без резидуальных парадевайсовых токов. Через 30–45 дней после процедуры ни в одном случае не было обнаружено смещения оклюдера или его тромбоза.

Выводы. Система окклюзии ушка левого предсердия Ultrasept позволяет выполнять транскатетерную окклюзию ушка левого предсердия с хорошими непосредственными результатами при хорошем профиле безопасности процедуры.

Ключевые слова: транскатетерная окклюзия ушка левого предсердия, фибрилляция предсердий.

The first in Ukraine experience of using the Ultrasept system for occlusion of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation

Ye.Yu. Marushko, G.B. Mankovskiy, M.S. Meshkova, S.O. Kuzmenko, O.S. Riznyk, Yu.I. Suslina, G.I. Yemets, I.M. Yemets

Clinic for adults of Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to present the first in Ukraine experience of using the LAAO Cardia device for the procedure of the left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation.

Materials and methods. The article represents clinical cases of four patients aged 24 to 68 years with atrial fibrillation and ineffective anticoagulant therapy or contraindications for it.

Results and discussion. All patients underwent transcatheter occlusion of the left atrial appendage. Complete occlusion of the ostium was achieved without residual paradevice leaks. In 30–45 days after the procedure, no dislocation of the device or its thrombosis was detected.

Conclusions. Cardia left atrial appendage occlusion system allows transcatheter occlusion of the left atrial appendage with good immediate results and good safety profile of the procedure.

Key words: transcatheter occlusion of the left atrial appendage, atrial fibrillation.

ВИСНОВКИ

Використання оклюдера Ultrasept (Cardia) для профілактики тромбозу вухка лівого передсердя та тромбоемболічних подій є перспективним у хворих із фібриляцією передсердь, за необхідності уникнення тривалого прийому антикоагулянтів.

УДК 616.132-002

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.5.7885>

Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу)

Г.С. Ісаєва¹, С.А. Трипілка²

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

² Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»

На клінічному прикладі перебігу хвороби Такаясу (неспецифічного аортоартеріїту) у молодій жінки розглянуто особливості клінічної симптоматики, складності діагностики цього захворювання. Особлива увага надана візуалізації ураження судин і оцінці динаміки змін у судинах у міру прогресування хвороби. Докладно представлені зміни в лабораторних показниках – у зіставленні з терапією, що застосовувалася. Проведено аналіз даних літератури щодо терапії захворювання. Підкреслено обмеженість даних плацебоконтрольованих досліджень щодо ефективності традиційних препаратів, які модифікують перебіг захворювання. Лікар має можливість спиратися тільки на результати обсерваційних досліджень або не-плацебоконтрольованих досліджень. Також усі проведені дослідження виконувалися за участю дуже малої кількості пацієнтів. Наведено послідовність призначення терапії, першою ланкою якої є глюкокортикоїди. Наголошується, що досягнення ремісії при ізольованій терапії глюкокортикоїдами спостерігається у 50 % пацієнтів. За оновленими рекомендаціями EULAR, після підтвердження захворювання терапія має бути ініційована негайно, рекомендована стартова доза преднізолону (або еквіваленту) – 40–60 мг. Після досягнення контролю над захворюванням рекомендується поступове зниження дози до цільової 15–20 мг/добу впродовж 2–3 місяців і через 1 рік до 10 мг/добу. Наступним етапом призначають неглюкокортикоїдний імунодепресант, щоб забезпечити як «стероїдзберезний» ефект, так і триваліший контроль захворювання. Усі наявні відомості про ефективність метотрексату, мофетилу мікофенолату, циклофосфаміду, лефлуноміду й азатиоприну отримано з відкритих проспективних або ретроспективних досліджень, проведених з обмеженою кількістю учасників. Інгібітори фактора некрозу пухлини α і тоцилізумаб рекомендовані як препарати терапії другої лінії. Задовільна клініко-лабораторна відповідь спостерігалася більше ніж у 80 % пацієнтів, що отримували терапію тоцилізумабом. У цьому клінічному випадку використано тоцилізумаб і детально описано ефекти препарату при лікуванні протягом 8 місяців. Імунобіологічна терапія тоцилізумабом була асоційована з доброю клініко-лабораторною відповіддю, зменшенням стенозування судин, поліпшенням самопочуття пацієнтки.

Ключові слова: неспецифічний аортоартеріїт, хвороба Такаясу, глюкокортикоїди, тоцилізумаб.

Хвороба Такаясу (артеріїт Такаясу, брахіоцефальний артеріїт, синдром відсутності пульсу, неспецифічний аортоартеріїт) – це рідкісне системне захворювання великих судин – грануломатозне запалення аорти та її великих гілок, рідше легеневої артерії з розвитком стенозу або оклюзії уражених судин і вторинною ішемією органів і тканин.

На це захворювання частіше хворіють молоді жінки віком 10–40 років (80–90 % випадків).

Випадки артеріїту Такаясу трапляються у всьому світі, з найбільшою поширеністю серед осіб азіатського походження [2]. Уперше опис захворювання представлений у 1908 р. доктором М. Такаясу на XII щорічних зборах Японського товариства офтальмологів. Цікавим є той факт, що, можливо, Фрідріх Ніцше страждав на цю хворобу, але вона так і не була діагностована в нього за життя [14]. Захворювання може викликати істотні труднощі під час діагностики. Симптоми при артеріїті

Ісаєва Ганна Сергіївна, д. мед. н., старший дослідник,
зав. відділу комплексного зниження ризику
хронічних неінфекційних захворювань
E-mail: anna_isayeva_74@yahoo.co.uk

Стаття надійшла до редакції 27 липня 2020 р.

Такаясу зазвичай розвиваються поступово, що часто призводить до затримки в діагностиці від 2 до 8 років. З прогресуванням звуження, оклюзії або розширення артерій виникає біль у руках або ногах (кульгавість кінцівок) та/або ціаноз, запаморочення або інші симптоми зниження кровоплину, артеріальний біль і неспецифічні конституціональні симптоми [11].

Патогенез артеріїту Такаясу вивчений недостатньо. Патологічний процес може бути локалізований у ділянці грудної або черевної аорти і гілок або може охоплювати всю судину. Незважаючи на значну варіабельність симптомів захворювання, початкові судинні ураження часто виникають у лівій середній або проксимальній підключичній артерії. Прогресуючи, захворювання також можуть поширюватися на ліву загальну сонну, хребетну, брахіоцефальну, праву середню або проксимальну підключичну артерію, праву сонну артерію, хребетні артерії й аорту. Черевна аорта й легеневі артерії уражені приблизно у 50 % пацієнтів. Запальний процес у судині може призвести до звуження, оклюзії або розширення уражених частин артерій, в яких викликає широкий спектр симптомів.

Враховуючи рідкість захворювання, невелику кількість клінічних досліджень, присвячених цій проблемі, складнощі діагностики і потенційну небезпеку розвитку таких ускладнень, як інфаркт міокарда і мозковий інсульт, ми представляємо випадок спостереження за пацієнткою з хворобою Такаясу.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка С., 1989 року народження. У віці 28 років звернулася до консультативної поліклініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» в січні 2017 р. зі скаргами на біль за грудниною характеру стискання, що виникає під час фізичного навантаження (ходьба в помірному темпі до 400 м) і періодично у спокої, біль триває до 20 хв, проходить самостійно; ниючий, постійний біль по ходу великих судин шиї, більше справа; відчуття «пульсації» по ходу великих судин і в правому вусі; інтенсивний головний біль у спокої, що посилюється під час фізичного навантаження і при нахилах голови, підвищення температури тіла до 37,3 °С у другій половині доби; зниження маси тіла з липня 2016 р. на ~7 кг; періодичне відчуття нестачі повітря; періодичні напади прискороного серцебиття.

Історія захворювання. Пацієнтка монголоїдної раси (киргизка). Вважає себе хворою з 2010 р., коли вперше з'явилися біль й слабкість у правій

руці під час навантажень. Тоді ж уперше стала помічати періодичні підйоми температури до 37,5–38,0 °С, переважно в другій половині дня. Підйоми температури не були щоденними і не супроводжувалися ще якимись симптомами. Через ~6–7 місяців став турбувати слабко інтенсивний біль у великих суглобах. При цьому змін зовнішнього вигляду суглобів або їх функцій не відзначалося. Пацієнтка під час активного розпитування зауважила, що біль по ходу судин правої руки вона також відзначала наприкінці першої вагітності (2008 р.), але лікарям про це не говорила, вважаючи ці больові відчуття несуттєвими. Впродовж першого року хвороби по професійну медичну допомогу пацієнтка не зверталася і, незважаючи на симптоми, що зберігалися, не обстежилася. Стан до 2012 р. залишався стабільним. У грудні 2012 р. сталося різке погіршення без видимих причин: біль по ходу великих судин посилювався, з'явився біль за грудниною, температура щодня підвищувалася до 38,5–39,0 °С. Кілька разів відзначалися напади втрати свідомості, що змусило пацієнтку звернутися по медичну допомогу. Під час обстеження в медичній установі за місцем проживання (08.01.2013): ШОЕ 33 мм/год, рівень С-реактивного білка (С-РБ) 47,4 мг/л, гемоглобін 100 г/л. Пацієнтка була проконсультована ревматологом, був установлений попередній діагноз: неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу), підгострий перебіг, активність III. Представлені результати ангіографії (26.03.2013): оклюзія правої підключичної артерії, стеноз правої хребетної артерії 60 %, стеноз лівої підключичної артерії 75 %, протяжні стенози правої та лівої сонних артерій до 56 і 65 % відповідно, уражень черевного відділу аорти та ниркових артерій не було. Поставлено діагноз: неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу), підгострий перебіг, активність III, аневризма висхідного відділу аорти, стеноз правої хребетної артерії 60 %, ураження обох сонних артерій (протяжні стенози 45–60 %), стеноз правої підключичної артерії 75 %, ураження центральної нервової системи (дисциркуляторна енцефалопатія), гіпохромна анемія, тромбоцитоз. Розпочато терапію метилпреднізолоном 32 мг на добу, гідроксихлорохіном 200 мг на добу, амлодипіном 5 мг на добу і пантопразолом 20 мг на добу. Поступово стан поліпшився, нормалізувалася температура, пройшов біль у суглобах, інтенсивність больових відчуттів зменшилася, але зберігався біль по ходу судин шиї, біль у правій руці, оніміння пальців і кисті, біль за грудниною під час фізичного навантаження. Впродовж року дозу метилпреднізолону було знижено до 8 мг. До 2016 р. стан пацієнтки зберігався відносно стабільним. У січні 2017 р. у пацієнтки знову сталося зниження маси тіла,

Таблиця 1

Динаміка показників клінічного і біохімічного аналізу крові пацієнтки С., 1981 року народження

Показник	2010	2012	2014	2016	2017	2019 січень	2019 травень	2019 липень	2019 вересень	2019 листо- пад	2019 грудень
ШОЕ, мм/год	29	33	55	52	10	24	7	4	3	3	4
С-РБ, мг/дл	–	47		32	64	12	9	< 6	< 6	< 6	< 6
Гемоглобін, г/л	117	101	104	105	115	107	108	110	109	112	119
Еритроцити · 10 ¹² /л	4,1	3,4	5,08	4,7	4,09	3,85	3,84	4,02	3,84	3,88	3,81
Лейкоцити · 10 ⁹ /л	6,1	11,2	7,4	6,1	9,6	7,8	8,9	8,7	9,1	7,1	7,0
Тромбоцити · 10 ⁹ /л	341	541	648	534	246	277	281	264	256	241	242
АНА-антитіла				6,0							
Ревматоїдний фактор			Нег.	Нег.			Нег.				
Креатинін, мкмоль/л	–	64	68		69	64	66	53	63	65	63

Нег – негативний результат.

з'явилася субфебрильна температура, посилювалася біль по ходу великих судин шиї і за грудниною, відзначено короткострокову втрату свідомості. У зв'язку з цими скаргами вона і звернулася до клініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Анамнез життя. Дві вагітності і двоє пологів (2008 і 2011 р.). Не курить, ніколи не курила. Батько страждає на цукровий діабет 2-го типу.

При госпіталізації загальний стан середнього ступеня тяжкості. Свідомість ясна, положення активне. Місяцеподібне обличчя. Вертикальні стрії на стегнах. Шкірні покриви й видимі слизові оболонки бліді. Індекс маси тіла 19,2 кг/м². Периферичні лімфовузли не збільшені. У легенях перкуторний легеневий звук, аускультативно-везикулярне дихання. Частота дихальних рухів 20 за 1 хв. Межі відносної сердечної тупості: права – в IV міжребер'ї за *L. parasternalis dextra*, верхня – в III міжребер'ї за *L. parasternalis sinistra*, ліва – в V міжребер'ї за *L. claviculans media*. Тони серця глухі, ритмічні. В усіх точках аускультативно вислуховується грубий систолічний шум. Шум по ходу аорти і на обидві сонні артерії. Артеріальний тиск не визначається на обох руках, частота скорочень серця 96 за 1 хв. Пульс не визначається на обох променевих артеріях. Язик вологий, чистий. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під краю ребрової дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Периферичних набряків немає. Була проведена КТ-ангіографія: дифузне потовщення стінок висхідного відділу аорти, дуги аорти, частково низхідного відділу аорти до 4 мм. Стінки видимих

відділів великих гілок дуги аорти потовщені до 3–4 мм, просвіт їх звужений.

Діагноз: неспецифічний аортоартеріт (хвороба Такаясу), підгострий перебіг, активність III, аневризми висхідного відділу аорти. Синдром стенокардії III функціонального класу. Множинне ураження великих судин: стеноз правої хребетної артерії 75 %, ураження обох сонних артерій (протяжні стенози до 60 %), стеноз правої підключичної артерії 85 %, ураження центральної нервової системи (дисциркуляторна енцефалопатія), гіпохромна анемія, тромбоцитоз. Ятрогенний синдром Іценка – Кушинга. Дисліпідемія.

Терапія. Пацієнтці підвищено дозу метилпреднізолону до 16 мг, до терапії додано метотрексат 20 мг на добу. Стан пацієнтки впродовж 6–8 тижнів поліпшився: температура більше не підвищувалася, біль по ходу великих судин став значно менш інтенсивним, але зберігався; біль за грудниною під час ходьби зберігався. На тлі цієї терапії стан залишався стабільним до січня 2019 р., коли знову стало відзначатися підвищення температури тіла до 37,5–38,0 °С, посилювалися больові відчуття по ходу великих судин. Дозу метилпреднізолону було підвищено до 20 мг, терапію метотрексатом продовжено в дозі 20 мг на тиждень і прийнято рішення про проведення імунобіологічної терапії тоцилізумабом у дозі 8 мг/кг внутрішньовенно краплинно, 1 раз на 4 тижні. Стан пацієнтки поліпшився після першої інфузії тоцилізумабу (квітень 2019 р. – перша інфузія): нормалізувалася температура тіла, больові відчуття по ходу великих судин більше не турбували. Після 4-ї інфузії розпочато зниження дози метилпреднізолону. Дозу

Таблиця 2

Дані візуалізації великих судин (мультизрізова комп'ютерна томографічна ангіографія аорти і великих судин) пацієнтки С., 1981 року народження

Показник	2017	2019	2020
Діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви, мм	29×28	30×27	29×27
Діаметр аорти на рівні синотубулярного переходу, мм	34×32	35×32	34×31
Висхідний відділ аорти, мм	54×55	55×52	53×51
Дуга аорти безпосередньо назад від місця відходження брахіоцефального стовбура, мм	36×35	36×34	36×32
Діаметр низхідного відділу аорти, мм	20×18	19×19	18×18
Діаметр просвіту лівої загальної сонної артерії, мм	5×4,5	3,7×3,5	3,6×3,2
Діаметр просвіту правої загальної сонної артерії, мм	4×4	4×4,5	4,1×4,1
Просвіт лівої підключичної артерії, мм	4×3	4×3	4×2,9

знижено із серпня 2019 р. до жовтня 2019 р. з 20 мг до 16 мг. Далі пацієнтка отримувала терапію метилпреднізолоном у дозі 16 мг на добу, 20 мг метотрексату на тиждень, фолієву кислоту і тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг 1 раз на 4 тижні й аторвастатин 30 мг. Останню інфузію тоцилізумабу проведено в листопаді 2019 р. У *табл. 1* представлено динаміку показників клінічного і біохімічного аналізів крові в ході спостереження.

У *табл. 2* представлено дані візуалізації судинних басейнів у 2017, 2019 і 2020 р.

Аналіз стану сонних артерій пацієнтки наведено на *рис. 1*. Певна складність під час аналізу даних візуалізації пов'язана з тим, що досліджен-

ня проводилися на різних апаратах. У 2013 р. було проведено ангіографію, і вся подальша візуалізація судин виконувалася з використанням комп'ютерної томографії. Проте ми представили на рисунку зіставлення даних стенозування сонних артерій, які демонструють поліпшення стану на тлі додавання тоцилізумабу до терапії, що виражається як зменшення товщини стінок обох сонних артерій, зниження ступеня стенозу сонних артерій.

На *рис. 2* представлено дані візуалізації судин пацієнтки після терапії тоцилізумабом у дозі 8 мг на кг маси тіла, метилпреднізолоном (дозу знижено із серпня до жовтня 2019 р. з 20 до 16 мг), мето-

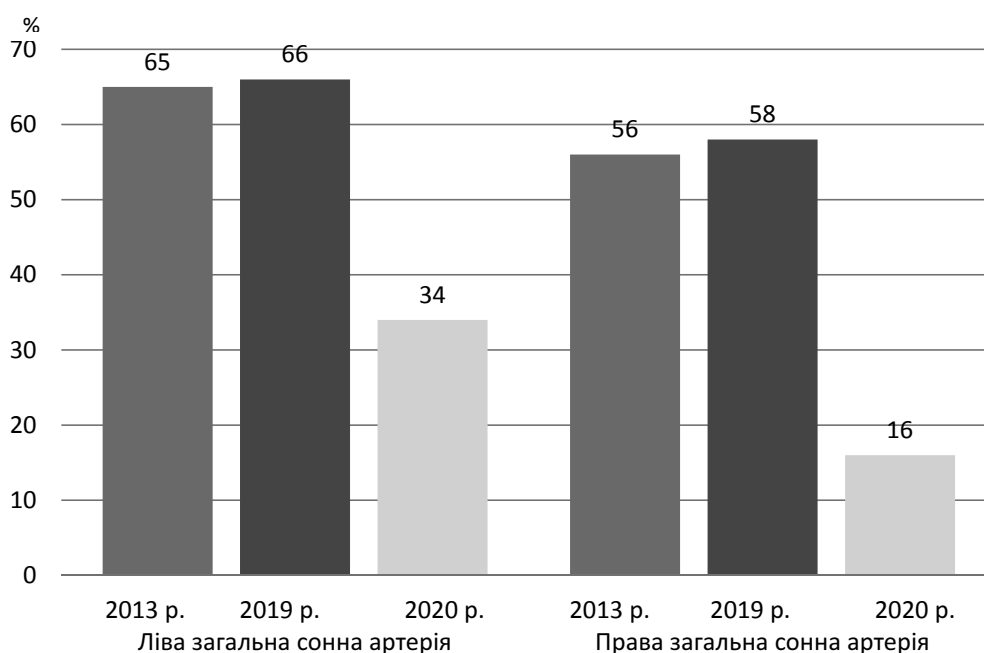


Рис. 1. Динаміка стенозів лівої і правої загальних сонних артерій 2013–2020 рр.

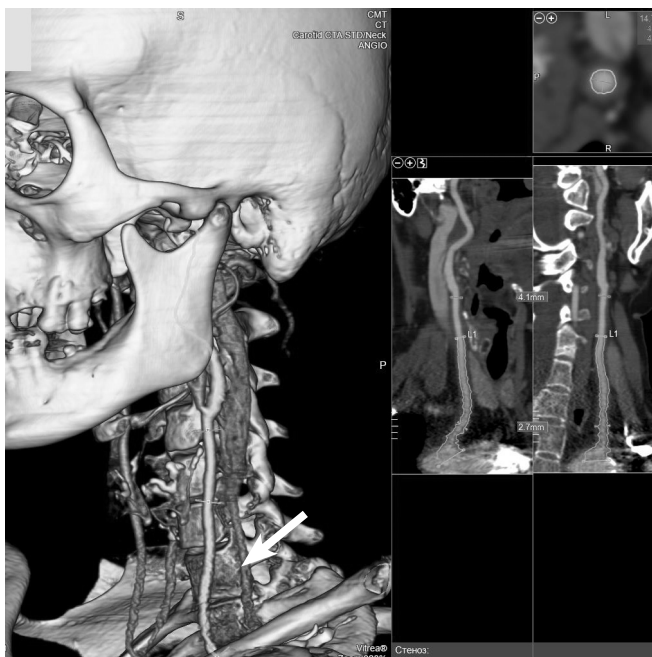


Рис. 2. Результати КТ-ангіографії (06.2020, ефективна еквівалентна доза 3 мЗв; контрастне посилення: омніпак): потовщення (до 2,7 мм) стінки загальної сонної артерії і нерівномірність контуру стінки артерії (вказано стрілкою).

трексамом у дозі 20 мг на тиждень, фолієвою кислотою й аторвастатином у дозі 30 мг на добу.

Таким чином, у цьому випадку додавання тоцилізумабу до терапії метилпреднізолоном і метотрексамом сприяло істотному поліпшенню лабораторних показників (зниження ШОЕ і С-РБ), істотному зменшенню стенозування сонних артерій, підключичних артерій, хребетних артерій. Самопочуття пацієнтки істотно поліпшилося: зменшилася слабкість, підвищилася толерантність до фізичного навантаження, зникли синкопальні стани.

У силу рідкості таких випадків у реальній клінічній практиці вибір тактики терапії в таких пацієнтів має певні складнощі. Науково обґрунтованих даних, отриманих у рандомізованих плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях, украї недостатньо. Ми у своєму виборі спиралися на такі наявні в літературі відомості.

Препаратами першої лінії терапії артеріїту Такаясу є глюкокортикоїди (ГК). Дані дуже обмежені, але встановлено, що досягнення ремісії при терапії ГК можливо у 50 % пацієнтів [13]. За оновленими рекомендаціями EULAR після підтвердження захворювання терапія ГК має бути ініційована негайно, рекомендована стартова доза преднізолону (або еквіваленту) – 40–60 мг [6]. D.P. Misra та співавтори рекомендують розраховувати початкову дозу, виходячи з 1 мг/кг преднізо-

лону (або еквівалент) [9]. Після досягнення контролю над захворюванням рекомендується поступове зниження дози до цільової 15–20 мг/добу впродовж 2–3 місяців і через 1 рік до 10 мг/добу. У представленому нами випадку пацієнтці залишено дозу 16 мг на добу. Хоча слід зазначити, що досить тривалий період вона отримувала ГК у недостатній відповідно до сучасних рекомендацій дозі (8 мг метилпреднізолону на добу). Встановлено, що зниження дози ГК на 10 % за тиждень через 4 тижні призводило до рецидиву в більш ніж 80 % пацієнтів з хворобою Такаясу [6]. На досить високий рівень рецидивів при терапії ГК вказують і Н. Ohigashi та співавтори. За їхніми даними, рецидиви розвиваються у 70 % пацієнтів, які одержують монотерапію ГК [11].

Слід зазначити, що рандомізованих клінічних досліджень, які обґрунтовують цей підхід, немає, але ГК залишаються основою терапії хвороби Такаясу [6].

Враховуючи хронічну рецидивну природу захворювання і необхідність запобігання небажаним явищам, пов'язаним із ГК, пацієнтам часто призначають неглюкокортикоїдний імунодепресант у спробі забезпечити як «стероїдзберезний» ефект, так і триваліший контроль захворювання.

Украї недостатньо даних плацебоконтрольованих досліджень про ефективність традиційних препаратів, що модифікують перебіг захворювання. Нині ми маємо можливість спиратися тільки на результати обсерваційних досліджень або не-плацебоконтрольованих досліджень. Також усі проведені дослідження мали дуже невелику кількість залучених пацієнтів. Слід зазначити, що при аналізі досліджень, у яких на тлі ГК призначалася імуносупресивна терапія, шанси досягти ремісії були невеликі – 0,57 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,400–0,740; $I^2 = 81$ %). При цьому зберігався достатній ризик розвитку рецидиву – 0,539 (95 % ДІ 0,388–0,684; $I^2 = 66$ %). У разі використання імунобіологічної терапії шанс стабілізації стану був вищий – 0,64 (95 % ДІ 0,560–0,715; $I^2 = 23$ %), і, відповідно, ризик рецидиву захворювання був істотно меншим – 0,310 (95 % ДІ 0,222–0,413; $I^2 = 41$ %) [3]. Водночас експерти EULAR зауважують, що даних, які б демонстрували переваги біологічної терапії над небіологічними препаратами, котрі модифікують перебіг захворювання, немає [6]. Далі представлені наявні в літературі дані про застосування деяких небіологічних і біологічних препаратів, які модифікують перебіг захворювання.

Усі наявні відомості про ефективність метотрексату, мофетилу мікофенолату, циклофосфаміду, лефлуноміду й азатиоприну отримано з відкритих проспективних або ретроспективних досліджень, проведених з обмеженою кількістю учасників.

В одному відкритому дослідженні прийом метотрексату (середня доза в дослідженні 17,5 мг) 1 раз на тиждень у комбінації з ГК викликав ремісію у 81 % пацієнтів [7]. Ефективність прийому метотрексату один раз на тиждень була оцінена впродовж 2,8 року у 18 пацієнтів. Продемонстровано істотне клінічне поліпшення й уповільнення ураження судин за даними ангіографії у 13 пацієнтів, при цьому більш ніж у половини вдалося знизити дозу ГК. Проте, зрештою, в більшості пацієнтів відзначено рецидив захворювання [7]. S. de Franciscis та співавтори при аналізі клінічних випадків демонструють ефективність терапії метотрексатом у комбінації з ГК лише у 50 % пацієнтів [4]. Ефективність азатиоприну було показано в 15 пацієнтів, які отримували препарат у дозі 2 мг/кг на добу, і це впродовж року привело до клініко-лабораторної ремісії. Але при цьому, при аналізі даних ангіографії не встановлено істотних змін з боку судинної стінки, хоча й нові ділянки ушкодження не виявлялися [16]. Застосування мофетилу мікофенолату було оцінене в трьох нечисленних дослідженнях за участю 3, 10 і 21 особи. Показано здатність препарату в дозі 2 г/добу знижувати маркери запалення, але ангіографічна оцінка була здійснена тільки в одному 23-місячному дослідженні, проведеному в Китаї, за допомогою доплерографії. Комбінацію ГК і мофетилу мікофенолату в дозі 1,5–2 г/добу розцінили як ефективну тільки у 12 (40 %) пацієнтів. У разі неефективності до терапії додавали азатиоприн або метотрексат. Лікування розцінене як ефективне у 30,0 % (9/30) осіб, що отримували на додаток метотрексат, і у 10,0 % (3/30) хворих, які отримували азатиоприн. За даними доплерографічного дослідження встановлено стабілізацію стану судинної стінки. У цілому у 80 % терапію розцінили як ефективну, включаючи стабілізацію стану судинної стінки [8].

Найчисельніше дослідження було проведене в Індії. R. Goel та співавтори представили результати тривалого спостереження за 251 пацієнтом. Усі пацієнти отримували на старті високі дози ГК. Через 12 міс повної ремісії було досягнуто у 173 (68,9 %) пацієнтів, часткового поліпшення – у 42 (16,7 %), відсутність ефекту від терапії відзначено у 36 (14 %) хворих. Через 37 міс погіршення стану зафіксовано у 56 пацієнтів. Перебіг захворювання без загострення реєстрували у 93 %, 73 %, 66 % і 52 % через 1, 3, 5 і 10 років спостереження. Автори зазначили, що велика частина пацієнтів отримувала мофетилу мікофенолат і частина пацієнтів отримувала тоцилізумаб. Відсутнє порівняння груп (мофетилу мікофенолат проти метотрексат проти тоцилізумаб) є грубим методологічним недоліком. Але в цілому дослідження показує можливість досягнення ремісії в більшій частині пацієнтів [5].

Інгібітори фактора некрозу пухлини α і тоцилізумаб рекомендовані як препарати другої лінії терапії. Добру клініко-лабораторну відповідь спостерігали більше ніж у 80 % пацієнтів, що отримували терапію тоцилізумабом [10]. Одним із плацебоконтрольованих досліджень, що вивчали ефективність тоцилізумабу, є ТАКТ (Takayasu Arteritis Treated with Tocilizumab). У дослідженні взяли участь 36 пацієнтів, які були порівню розподілені на групи плацебо і тоцилізумабу (підшкірні введення 162 мг на тиждень). Усі пацієнти отримували ГК у дозі, не меншій ніж 0,2 мг/кг на добу. Кінцевими точками були час до рецидиву захворювання і прогрес змін судин за даними візуалізації (комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія). Встановлено незначну перевагу тоцилізумабу стосовно ризику розвитку рецидиву. Автори не наводять в статті опис змін судинної стінки в ході терапії [10]. N. Abisrog та співавтори, які представили ретроспективний аналіз власних випадків терапії тоцилізумабом (8 мг на кг маси тіла внутрішньовенно, кожні 4 тижні) і даних літератури, показали позитивний клінічний і лабораторний ефект застосування препарату, а також позитивні зміни в судинній стінці при візуалізації [1]. Також добру клініко-лабораторну відповідь на терапію тоцилізумабом показано в дослідженні L. Pan та співавторів. У цій роботі встановлено також здатність препарату уповільнювати прогрес змін у коронарних артеріях [12]. У метааналізі A. Singh та співавторів, присвяченому ефективності тоцилізумабу в пацієнтів з хворобою Такаясу, продемонстровано, що в разі терапії тоцилізумабом частота перебігу захворювання без рецидиву становить 50,6 %, тоді як у групі плацебо цей показник дорівнює 22,8 %. Проте автори підкреслюють необхідність додаткових плацебоконтрольованих досліджень [15]. На закінчення аналізу даних літератури слід зазначити, що основою терапії цього захворювання є ГК, ініціювати терапію традиційними препаратами, які модифікують перебіг захворювання, необхідно відразу з початком терапії ГК, у пацієнтів, рефрактерних до цієї терапії, може бути використана імунобіологічна терапія.

Таким чином, ми поділилися рідкісним клінічним спостереженням артеріїту Такаясу та описали складнощі, з якими практичний лікар може зіткнутися під час діагностики й вибору терапії цього захворювання. У представленому нами випадку основою лікування були ГК, додавання метотрексату не привело до тривалої ремісії. Імунобіологічна терапія тоцилізумабом була асоційована з доброю клініко-лабораторною відповіддю, зменшенням стенозування судин, поліпшенням самопочуття пацієнтки.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт роботи, формулювання висновків, написання статті – Г.І.; збір матеріалу, огляд літератури – Г.І., С.Т.

Література

1. Abisror N., Mekinian A., Lavigne C. et al.; Club Rhumatismes et Inflammation, and SNFMI. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review // *Autoimmun. Rev.*– 2013.– Vol. 12 (12).– P. 1143–1149. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.019.
2. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis // *Arthritis & Rheumatism.*– 1990.– Vol. 33 (8).– P. 1129–1134.
3. Barra L., Yang G., Pagnoux C. The Canadian Vasculitis Network. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis // *Autoimmun. Rev.*– 2018.– Vol. 17 (7).– P. 683–693. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.019.
4. De Franciscis S., Serra R., Luongo A. et al. The management of Takayasu's arteritis: personal experience // *Ann. Vasc. Surg.*– 2007.– Vol. 21 (6).– P. 754–760. doi: 10.1016/j.avsg.2007.03.021.
5. Goel R., Danda D., Joseph G. et al. Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination immunosuppressant therapy: Single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern India // *Semin. Arthritis Rheum.*– 2018.– Vol. 47 (5).– P. 718–726. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.09.014.
6. Hellmich B., Agueda A., Monti S. et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.*– 2020.– Vol. 79 (1).– P. 19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
7. Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S. et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate // *Arthritis Rheum.*– 1994.– Vol. 37 (4).– P. 578–582. doi: 10.1002/art.1780370420.
8. Li J., Yang Y., Zhao J. et al. The efficacy of Mycophenolate mofetil for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis // *Sci Rep.*– 2016.– Vol. 6.– P. 38687. doi: 10.1038/srep38687.
9. Misra D.P., Wakhlu A., Agarwal V., Danda D. Recent advances in the management of Takayasu arteritis // *Int. J. Rheum. Dis.*– 2019.– Vol. 22 (Suppl. 1).– P. 60–68. doi: 10.1111/1756-185X.13285.
10. Nakaoka Y., Isobe M., Takei S. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study) // *Ann. Rheum. Dis.*– 2018.– Vol. 77 (3).– P. 348–354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878.
11. Ohigashi H., Haraguchi G., Konishi M. et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade-comprehensive analysis of 106 patients // *Circ. J.*– 2012.– Vol. 76 (4).– P. 1004–1011. doi: 10.1253/circj.cj-11-1108.
12. Pan L., Du J., Liu J. et al. Tocilizumab treatment effectively improves coronary artery involvement in patients with Takayasu arteritis // *Clin. Rheumatol.*– 2020.– Vol. 39.– P. 2369–2378. doi: 10.1007/s10067-020-05005-7.
13. Shelhamer J.H., Volkman D.J., Parillo J.E. et al. Takayasu's arteritis and its therapy // *Ann. Intern. Med.*– 1985.– Vol. 103 (1).– P. 121–126. doi: 10.7326/0003-4819-103-1-121.
14. Silvestri V. The «Eternal Recurrence» of Arteritis. Suggesting Autoimmunity Underlining Friedrich Nietzsche's Challenging Clinical Case // *Ann. Vasc. Surg.*– 2018.– Vol. 51.– P. 314–319. doi: 10.1016/j.avsg.2018.03.020.
15. Singh A., Danda D., Hussain S. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in treatment of Takayasu arteritis: A systematic review of randomized controlled trials // *Mod. Rheumatol.*– 2020.– Feb 13.– P. 1–8. doi: 10.1080/14397595.2020.1724671.
16. Valsakumar A.K., Valappil U.C., Jorapur V. et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis // *J. Rheumatol.*– 2003.– Vol. 30 (8).– P. 1793–1798.

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу)

А.С. Ісаєва¹, С.А. Трипілка²

¹ ГУ «Национальний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

² Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковського обласного совета «Областная клиническая больница», Харків

На клінічному прикладі перебігу захворювання Такаюсу (неспецифічного аортоартеріїту) у молодій жінки розглянуті особливості клінічної симптоматики та складності діагностики захворювання. Особливу увагу приділено візуалізації ураження судин та оцінці динаміки змін у судинах за прогресування захворювання. Детально наведено зміни лабораторних показників в порівнянні з застосованою терапією. Проведено аналіз даних літератури по ефективності медикаментозної терапії захворювання. Підкреслено, що в літературі представлено дуже обмежене число плацебоконтрольованих досліджень. Практикуючий лікар має можливість опиратися в своїх рішеннях тільки на результати спостережливих досліджень. Також всі представлені в літературі дослідження включали дуже невелике число пацієнтів. Приведено послідовність призначення терапії, першим ланкою якої є глюкокортикостероїди. Зазначено, що досягнення ремісії при ізолюваній терапії глюкокортикостероїдами спостерігається у 50 % пацієнтів. По оновленим рекомендаціям EULAR, після підтвердження захворювання терапія повинна бути ініційована

немедленно, рекомендуемая стартовая доза преднизолона (или эквивалента) – 40–60 мг. После достижения контроля над заболеванием рекомендуется постепенное снижение дозы до целевой 15–20 мг/сут в течение 2–3 месяцев, через 1 год – до 10 мг/сут. Следующим этапом назначают неглюкокортикоидный иммунодепрессант с целью обеспечить как «стероидсохраняющий» эффект, так и длительный контроль заболевания. Все имеющиеся сведения об эффективности метотрексата, мофетила, микофенолата, циклофосфамида, лефлуномида и азатиоприна получены из открытых проспективных или ретроспективных исследований, проведенных с ограниченным числом участников. Ингибиторы фактора некроза опухоли α и тоцилизумаб рекомендованы как препараты терапии второй линии. Удовлетворительный клинико-лабораторный ответ наблюдался более чем у 80 % пациентов, получавших терапию тоцилизумабом. В данном клиническом случае использован тоцилизумаб и подробно описаны эффекты препарата при лечении в течение 8 месяцев. Иммунобиологическая терапия тоцилизумабом была ассоциирована с хорошим клинико-лабораторным ответом, уменьшением стенозирования сосудов, улучшением самочувствия пациентки.

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит, болезнь Такаясу, глюкокортикоиды, тоцилизумаб.

Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease)

G.S. Isayeva¹, S.A. Trypilka²

¹ L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv Regional Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

The article presents a clinical case of Takayasu's disease (nonspecific aortoarteritis). On the example of the course of the disease in a young woman, the features of clinical symptoms and diagnostic difficulties are analyzed. Particular attention is paid to the visualization of vascular lesions and the assessment of the dynamics of changes in the vessels as the disease progresses. Changes in laboratory parameters are presented in details according with ongoing therapy. The analysis of literature data of the effectiveness of drug therapy for the disease was carried out. It is emphasized that there is a very limited number of quality placebo-controlled studies in the literature. The practicing physician can only rely on the results of observational studies in his decision's making process. Also, all studies presented in the literature included a very small number of patients. The algorithm of therapy prescription is given, the first line of which is glucocorticoids. Although there are very few literature data, it is noted that the achievement of remission with isolated glucocorticoid therapy is observed in 50 % of patients. According to the updated EULAR recommendations, after disease verification, therapy should be initiated immediately, the recommended starting dose is 40–60 mg of prednisolone (or equivalent). After achieving control of the disease, it is recommended to gradually reduce the dose to the target 15–20 mg/day for 2 to 3 months after 1 year to 10 mg/day. The next step is to prescribe a non-glucocorticoid immunosuppressant in order to provide both a «steroid sparing» effect and long-term control under the disease. All available information on the efficacy of methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclophosphophomide, leflunamide, and azathioprine comes from open-label prospective or retrospective studies with a limited number of participants. Tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab are recommended as second-line drugs. A satisfactory clinical and laboratory response was observed in more than 80 % of patients receiving tocilizumab therapy. In this clinical case, tocilizumab was used and the effects of the drug during treatment for 8 months are described in detail. Immunobiological therapy with tocilizumab was associated with a good clinical and laboratory response, a decrease in vascular stenosis, and an improvement in the patient's well-being.

Key words: nonspecific aortoarteritis, Takayasu's disease, glucocorticoids, tocilizumab.

Подвійна антитромбоцитарна терапія при ішемічній хворобі серця: оновлена версія 2017 року¹

Робоча група з подвійної антитромбоцитарної терапії при ішемічній хворобі серця Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії

Автори/члени робочої групи: M. Valgimigli (голова) (Швейцарія), H. Bueno (Іспанія), R.A. Byrne (Німеччина), J.-P. Collet (Франція), F. Costa (Італія), A. Jeppsson (Швеція), P. Jüni (Швейцарія), A. Kastrati (Німеччина), P. Kolh (Бельгія), L. Mauri (США), G. Montalescot (Франція), F.-J. Neumann (Німеччина), M. Petricevic (Хорватія), M. Roffi (Швейцарія), P.G. Steg (Франція), S. Windecker (Швейцарія), J.L. Zamorano (Іспанія), G.N. Levine (США)

У рекомендаціях та оновленнях, створених під егідою Комітету з клінічних рекомендацій Європейського товариства кардіологів, узагальнено та проаналізовано всі доступні доказові дані з метою допомоги лікарям у виборі найкращої стратегії ведення пацієнта з діагнозом ішемічної хвороби серця. Рекомендації та оновлення мають полегшити лікарям процес прийняття рішень у рутинній клінічній практиці. Проте остаточне рішення для кожного окремого пацієнта повинно прийматися відповідними лікарями (спеціалістами) після консультації з пацієнтом або його доглядачем.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, подвійна антитромбоцитарна терапія, черезшкірне коронарне втручання, аортокоронарне шунтування, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тикагрелор, прасугрель, кровотечі.

До робочої групи зі складання цих рекомендацій залучено експертів Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії (ЄАКТХ), які є фахівцями в наданні медичної допомоги пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС). Експерти провели ретельний аналіз публікацій, котрі стосуються ведення пацієнтів з ІХС,

на відповідність вимогам Комітету з клінічних рекомендацій ЄТК, схваленим ЄАКТХ. Здійснено критичне оцінювання діагностичних і терапевтичних методів, включаючи оцінювання співвідношення ризик/користь. Рівень доказів та клас рекомендацій для конкретних методів лікування визначали відповідно до заздалегідь встановлених критеріїв (табл. 1 і 2).

¹ European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39 (Issue 3). – P. 213–254. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. Скорочений виклад. Повний текст рекомендацій розміщено на сайті «Українського кардіологічного журналу»: www.ucardioj.com.ua

Стаття надійшла до редакції 23 вересня 2020 р.

Таблиця 1

Класи рекомендацій

Клас	Визначення	Формулювання для використання
I	Доведено, що цей вид лікування або діагностики корисний і ефективний	Рекомендовано чи показано
II	Існують суперечливі докази та/або думки щодо користі/ефективності цього виду лікування або діагностики	
IIa	Переважають докази/думки, що свідчать про користь/ефективність	Доцільно застосовувати
IIb	Наявні докази/думки меншою мірою підтверджують користь/ефективність цього виду лікування	Можна застосовувати
III	Доведено або досягнуто згоди, що цей вид лікування або діагностики некорисний/неефективний, а в деяких випадках може бути шкідливим	Не рекомендується

Таблиця 2

Рівні доказів

A	Дані численних рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
B	Дані одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
C	Узгоджена думка експертів та/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри

Щорічно збільшується кількість пацієнтів, що мають показання до призначення подвійної анти-тромбоцитарної терапії (ПАТТ), яка являє собою комбінацію ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів до аденозин-5'-дифосфату (АДФ). Однак досі немає єдиної думки щодо вибору оптимальної схеми і тривалості ПАТТ для пацієнтів із діагностованою ІХС, як у разі коронарної ревазуляризації, так і без неї [4]. Тому оновлена версія містить сучасні рекомендації щодо ПАТТ у пацієнтів із ІХС.

Засоби оцінювання ризику ішемічних подій та кровотеч

За будь-якої тривалості ПАТТ існує дилема між ішемічним ризиком і ризиком кровотечі. Тому для визначення індивідуальної тривалості ПАТТ, яка дасть змогу в кожному окремому випадку максимізувати ішемічний захист та мінімізувати ризики кровотечі, корисно застосовувати відповідні шкали та оцінки [6]. Перевага має віддаватися шкалам оцінювання ризику, які спеціально розроблені для визначення тривалості ПАТТ (табл. 3).

Отже, для визначення тривалості ПАТТ може бути рекомендовано застосування шкал, спеціально розроблених для оцінювання потенційної користі та ризику різних за тривалістю режимів ПАТТ [15, 18]. На сьогодні з цією метою використовують шкали DAPT і PRECISE-DAPT (клас рекомендацій IIb, рівень доказів A) (див. табл. 3).

Тип інгібітора рецепторів P2Y₁₂ і терміни початку терапії

Клопідогрель. Клопідогрель асоціюється з кращим профілем безпеки, ніж тиклопідин, переважно за частотою алергій, шкірних і шлунково-кишкових розладів та нейтропенії, при цьому він має подібні ступінь і послідовність пригнічення P2Y₁₂ і приблизно однаковий ризик кровотеч [21, 22]. Варіабельність фармакодинамічної відповіді на тиклопідин і клопідогрель пов'язана з кількома факторами, серед яких генетичний поліморфізм [22].

Прасугрель. На тлі прийому прасугрелю досягається швидше, краще і триваліше інгібування P2Y₁₂ порівняно з клопідогрелем. У ході метаболізму препарату потрібні два етапи для завершення формування активного метаболіту, схожого з клопідогрелем за хімічною структурою. Дослідження TRITON-TIMI 38 проведено за участю пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), які раніше не отримували інгібітори P2Y₁₂-рецепторів, з відповідною коронарною анатомією, та осіб з діагностованим ІМ з підйомом сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI), який вимагає первинного ПҚВ [23]. Тривалість ПАТТ становила до 15 міс в обох групах дослідження. Комбінована кінцева точка (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ або інсульт) спостерігалася в 9,3 % пацієнтів, які отримували прасугрель, проти 11,2 % у пацієнтів, які отримували клопідогрель (відношення ризиків (ВР): 0,82; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,73–0,93; p=0,002), що в

Таблиця 3

Шкали оцінювання ризику, валідовані для визначення тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії

	Шкала PRECISE-DAPT [18]	Шкала DAPT [15]
Час застосування шкали	При проведенні коронарного стентування	Після 12 міс ПАТТ за відсутності судинних подій
Стратегії тривалості ПАТТ, що оцінювалися	Коротка ПАТТ (3–6 міс) vs Стандартна/тривала ПАТТ (12–24 міс)	Стандартна ПАТТ (12 міс) vs Тривала ПАТТ (30 міс)
Підрахунок балів ^a	<p>Гемоглобін ≥ 12 11,5 11 10,5 ≤ 10</p> <p>Лейкоцити ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20</p> <p>Вік ≤ 50 60 70 80 ≥ 90</p> <p>Кліренс креатиніну ≥ 100 80 60 40 20 0</p> <p>Кровотеча в анамнезі Ні _____ Так</p> <p>Бали 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Вік</p> <p>≥ 75 років -2 бали</p> <p>від 65 до 75 років -1 бал</p> <p>< 65 років -0 балів</p> <p>Куріння +1 бал</p> <p>Цукровий діабет +1 бал</p> <p>ІМ при надходженні +1 бал</p> <p>ПКВ або ІМ в анамнезі +1 бал</p> <p>СЛП з паклітакселом +1 бал</p> <p>Стент діаметром < 3 мм +1 бал</p> <p>ЗСН або зниження ФВЛШ < 30 % +2 бали</p> <p>Стентування венозних шунтів +2 бали</p>
Діапазон балів	Від 0 до 100 балів	Від -2 до 10 балів
Поріг для прийняття рішень	≥ 25 балів – коротка ПАТТ < 25 балів – стандартна/тривала ПАТТ	≥ 2 балів – тривала ПАТТ < 2 балів – стандартна ПАТТ
Онлайн-калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

^a Для підрахунку балів за шкалою PRECISE-DAPT використовуйте номограму: для кожного з п'яти клінічних показників відмітьте його значення у пацієнта і проведіть вертикальну лінію до осі «Бали», щоб визначити кількість балів для кожної складової. Для отримання загальної оцінки підсумуйте кількість балів. Для підрахунку балів за шкалою DAPT підсумуйте кількість додатних значень за кожною позицією та відніміть кількість балів відповідно до віку пацієнта. СЛП – стент з лікарським покриттям; ЗСН – застоїсна серцева недостатність; ІМ – інфаркт міокарда; ПКВ – перкутанне коронарне втручання; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

основному обумовлено значним зниженням частоти ІМ (з 9,2 до 7,1 %; відносне зниження ризику 23,9 %; 95 % ДІ 12,7–33,7; $p < 0,001$) [23]. Не відзначено відмінностей між частотою як нефатального інсульту, так і серцево-судинної смерті.

Прасургрель асоціювався зі значним збільшенням частоти великих кровотеч, не пов'язаних з аортокоронарним шунтуванням (АКШ) (2,4 проти 1,8 %; ВР 1,32; 95 % ДІ 1,03–1,68; $p = 0,03$). Небезпечні для життя кровотечі траплялися значно частіше при призначенні прасургрелю порівняно з клопідогрелем (1,4 проти 0,9 %; ВР 1,52; 95 % ДІ 1,08–2,13; $p = 0,01$), схожа статистика отримана для фатальних кровотеч (0,4 проти 0,1 %; ВР 4,19; 95 % ДІ 1,58–11,11; $p = 0,002$). Частота асоційованих з АКШ кровотеч також була вищою в пацієнтів, які отримували прасургрель (13,4 проти 3,2 %; ВР 4,72; 95 % ДІ 1,90–11,82; $p < 0,001$). Крім того, препарат не продемонстрував переваги в пацієнтів із цереброваскулярними подіями в анамнезі, а також у групі осіб віком ≥ 75 років і при зниженій масі тіла (< 60 кг) [23]. У дослідженні TRITON-TIMI 38 прасургрель не тестувався в пацієнтів із медикаментозним веденням ГКС. У ході дослідження TRILOGY ACS усі пацієнти з ГКС отримували виключно медикаментозне лікування. Частота

досягнення первинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин, ІМ або інсульт) у пацієнтів віком до 75 років спостерігалася у 13,9 % випадків у групі застосування прасургрелю і у 16,0 % випадків у групі клопідогрелю (ВР 0,91; 95 % ДІ 0,19–1,05; $p = 0,21$) при середній тривалості спостереження 17 міс [24]. Аналогічні результати зафіксовано в загальній популяції (зокрема в пацієнтів похилого віку). Отже, прасургрель не рекомендується для прийому пацієнтами з медикаментозним веденням ГКС.

У дослідженні TRITON-TIMI 38 обґрунтовано необхідність прийому препаратів прасургрель або клопідогрель після коронарної ангіографії, якщо були показання до подальшого ПКВ. Попередній прийом навантажувальної дози препаратів рекомендувався тільки пацієнтам зі STEMI, яким робили ПКВ уперше ($n = 2438$).

Порівняння ефективності прасургрелю в момент проведення ПКВ або при попередньому призначенні було проведено в дослідженні ACCOAST за участю 4033 пацієнтів з ІМ без підйому сегмента ST, яким здійснювали коронарну ангіографію через 2–48 год після рандомізації [25]. За результатами дослідження попередній прийом навантажувальної дози препарату не сприяв зменшенню час-

тоти досягнення первинної кінцевої точки серед пацієнтів, які перенесли ПКВ (69 % від загальної кількості пацієнтів), але асоціювався зі збільшенням імовірності великих кровотеч за шкалою ТІМІ упродовж першого тижня спостереження [25].

Отже, прасугрель не рекомендований до застосування у пацієнтів із ГКС, у яких коронарна анатомія невідома, а показання до ПКВ чітко не встановлені, за винятком пацієнтів зі STEMI, яким має бути проведена негайна коронарна катетеризація та ПКВ, якщо це клінічно показано.

У дослідженні DAPT група чисельністю 3461 пацієнт (34,7 % від загальної популяції дослідження), що отримувала прасугрель протягом перших 12 міс після втручання, була рандомізована у дві групи – пацієнти, які припинили прийом препарату, та пацієнти, які продовжили лікування до 18 міс [26]. Рандомізацію за типом інгібітора P2Y₁₂ та видом стента не проводили. Проте найбільша когорта пацієнтів, які отримували прасугрель (n=2191), була представлена в проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні TL-PAS, розробленому для оцінювання клінічних характеристик СЛП з паклітакселом (Taxis Liberté) у рутинній клінічній практиці в США [27]. Зареєстровані в дослідженні TL-PAS пацієнти отримували комбіновану терапію прасугрелем і АСК протягом 12 міс після імплантації стента (метод відкритої рандомізації); дослідження не обмежувалося пацієнтами з ГКС (тобто з рекомендованими показаннями для прийому прасугрелю). Показники смертності та частоти інсультів були однаковими в обох групах, але кількість ІМ значно знижувалася при тривалому лікуванні прасугрелем (1,9 проти 7,1 %, ВР 0,255; p<0,001). Досягнення асоційованої кінцевої точки (тромбоз стента) також спостерігалось рідше при тривалій терапії (0,2 проти 2,9 %; ВР 0,063; p<0,001) [27].

Тикагрелор. Тикагрелор належить до нового хімічного класу циклопентил-тріазолопіримідинів і являє собою прямий оральний оборотний інгібітор P2Y₁₂-рецепторів із періодом напіврозпаду в плазмі ~12 год. У дослідженні PLATO тикагрелор виявився ефективнішим за клопідогрель у пацієнтів із ГКС, яким при госпіталізації попередньо був призначений препарат, незалежно від кінцевої стратегії ревазуляризації (тобто запланованої або незапланованої інвазивної тактики) [20]. Пацієнти з ГКС без підйому сегмента ST і помірним або високим ризиком (заплановані лікуватися консервативно або інвазивно) і ті, які мають діагноз STEMI з показаннями до первинного ПКВ, були рандомізовані у групи прийому клопідогрелю 75 мг щодня та навантажувальної дози 300 мг або прийому тикагрелору 180 мг одноразово з подальшим щоденним призначенням 90 мг двічі на добу

[20]. Пацієнти, які перенесли ПКВ, були додатково рандомізовані для призначення навантажувальної дози 300 мг клопідогрелю (сумарна навантажувальна доза 600 мг) або плацебо, їм також рекомендовано додаткове призначення 90 мг тикагрелору (або плацебо), якщо минуло більше 24 год після прийому початкової навантажувальної дози препарату. Лікування тривало до 12 міс, мінімальна передбачувана тривалість лікування – 6 міс, середня тривалість впливу досліджуваного лікарського засобу – 9 міс [20].

У загальній когорті комбінована первинна кінцева точка (смерть від судинних причин, розвиток ІМ або інсульту) спостерігалася у 9,8 % пацієнтів у групі застосування тикагрелору і у 11,7 % пацієнтів у групі клопідогрелю (ВР 0,84; 95 % ДІ 0,77–0,92; p<0,001) [20]. Також знизилася смертність від судинних причин з 5,1 до 4,0 % (ВР 0,79; 95 % ДІ 0,69–0,91; p=0,001) і від ІМ із 6,9 до 5,8 % (ВР 0,84; 95 % ДІ 0,75–0,95; p=0,005). Не було суттєвої різниці щодо частоти розвитку інсульту в досліджуваних групах (1,3 проти 1,5 %; p=0,22). Частота тромбозу стента була знижена з 1,9 до 1,3 % (p<0,01), а загальна смертність знизилася з 5,9 до 4,5 % (p<0,001). У цілому не було суттєвої різниці щодо ризику великих кровотеч за класифікацією PLATO між групами застосування клопідогрелю і тикагрелору (11,2 проти 11,6 % відповідно, p=0,43). Частота серйозних кровотеч, не пов'язаних з АКШ, була збільшена з 3,8 % у групі клопідогрелю до 4,5 % у групі тикагрелору (ВР 1,19; 95 % ДІ 1,02–1,38; p=0,03). Великі кровотечі, асоційовані з АКШ, виникали однаково часто в групах тикагрелору і клопідогрелю (7,4 проти 7,9 % відповідно; p=0,32). За сумарним показником фатальних кровотеч відмінностей між групами не було (0,3 % в обох групах) [20].

Інгібітори P2Y₁₂-рецепторів у пацієнтів зі STEMI, яким проводили тромболізис. Клопідогрель є єдиним інгібітором P2Y₁₂, який був належним чином досліджений у пацієнтів зі STEMI і попереднім тромболізисом [31, 32]. Застосування клопідогрелю в навантажувальній дозі 300 мг було досліджено лише у хворих віком менше 75 років [31]. Незважаючи на те, що в дослідженні STREAM значення навантажувальних доз клопідогрелю цілеспрямовано не вивчалось, у ході дослідження пацієнтам віком понад 75 років призначали клопідогрель у дозі 75 мг (без попереднього навантаження препаратом) у поєднанні з половинною дозою тромболітиків [30]. Таким чином, розрахунок дози клопідогрелю для пацієнтів похилого віку вимагає індивідуального рішення в кожному випадку. У той час як прасугрель [33] або тикагрелор [20], згідно з протоколом, дозволені до застосування в пацієнтів з попереднім тромболізисом,

які не отримували ці препарати раніше, а також у пацієнтів з попереднім призначенням клопідогрелю відповідно, поки недостатньо даних щодо безпечності, щоб рекомендувати їх одночасне застосування в ході або невдовзі після тромболізу.

Коли починати терапію інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів. Оптимальні терміни призначення терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів широко обговорювалися в попередніх рекомендаціях [34] і неодноразово розглядалися в інших публікаціях [35, 36]. Розумний підхід полягає в тому, щоб починати лікування інгібітором P2Y₁₂ у терміні, затверджені в клінічних випробуваннях для кожного конкретного препарату (тобто раннє і безпечне застосування клопідогрелю і тикагрелору або, за наявності показань до ПКВ і відомої коронарної анатомії, прасугрелю). Рішення про відмову від раннього введення інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів також може залежати від запланованого використання препарату кангрелор у катетеризаційній лабораторії, що забезпечує негайне інгібування цих рецепторів у пацієнтів, які раніше не отримували пероральні інгібітори P2Y₁₂. Терміни введення інгібіторів P2Y₁₂ у пацієнтів, які отримують інфузію кангрелору в ході ПКВ, відрізняються для кожного з препаратів [37]. Тикагрелор можна призначати в будь-який час до, під час або в кінці інфузії кангрелору. Застосування клопідогрелю або прасугрелю рекомендоване після закінчення інфузії кангрелору (або протягом 30 хв до закінчення інфузії в разі введення прасугрелю) [37]. Однак порівняльна ефективність і безпечність рутинного раннього перорального введення інгібітора P2Y₁₂ порівняно з використанням кангрелору в катетеризаційній лабораторії в пацієнтів з ГКС, що піддаються інвазивному лікуванню, потребує подальшого вивчення. Якщо відома коронарна анатомія або ймовірність ПКВ висока (наприклад, у пацієнтів з STEMI), то є доказові дані і згода експертів, що користь від раннього призначення пероральних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів переважає будь-які потенційні ризики. З іншого боку, немає переконливих даних про те, що переваги раннього введення інгібітора P2Y₁₂ перевищують можливий ризик у стабільних пацієнтів з ІХС, яких скеровують на діагностичну ангіографію.

Способи зниження частоти кровотеч під час подвійної антитромбоцитарної терапії

Розвиток кровотеч після успішного ПКВ є незалежним предиктором підвищення смертності і захворюваності [41, 42]. Тому необхідно докласти всіх зусиль для мінімізації ризику розвитку кровотеч. Персоналізація терапії в кожному окремому

випадку є ключовим фактором і передбачає ідентифікацію чинників ризику кровотеч, застосування променевого доступу для коронарного втручання, дозованої терапії, застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) і відповідний вибір інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів (табл. 4).

Дозування АСК у пацієнтів із ПАТТ. Продемонстровано, що нижчі дози АСК (≤ 100 мг на добу) пов'язані зі зменшенням ризику кровотеч, у тому числі і великих, порівняно з високими дозами, як при монотерапії, так і в поєднанні з інгібітором P2Y₁₂-рецепторів клопідогрелем [45–52]. Це пов'язано з тим, що щоденний прийом АСК у дозах всього лише 30–50 мг може повністю інактивувати тромбоцитарну циклооксигеназу-1 і пригнітити продукування тромбоксану [53, 54]. Крім того, ефективність тикагрелору може бути знижена у пацієнтів, які отримують великі дози АСК (≥ 300 мг на добу), порівняно з пацієнтами, що отримують менші дози (≤ 100 мг на добу) [55]. Хоча молекулярний механізм цього явища не до кінця зрозумілий, воно є додатковою підставою для призначення низьких доз АСК. Оптимальний діапазон дозування АСК, який забезпечує максимальний захист від настання ішемічних подій і мінімізує ризик кровотечі, становить 75–100 мг для пацієнтів, які отримують ПАТТ.

Інгібітори протонної помпи і ПАТТ. Шлунково-кишкові кровотечі є найбільш поширеним серйозним геморагічним ускладненням при довгостроковій антиагрегантній терапії [70]. РКД показали, що ІПП знижують частоту повторних шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів з високим ризиком, які приймають АСК. Аналогічні дані є щодо прийому фамотидину – антагоніста H₂-рецептора гістаміну [72].

Тип, доза інгібітора P2Y₁₂ і тривалість лікування. Тип і дози інгібітора P2Y₁₂ добре вивчені для різних типів ІХС. Попередня внутрішньочерепна кровотеча або поточні кровотечі є поширеними протипоказаннями для призначення прасугрелю і тикагрелору, також прасугрель слід з обережністю призначати пацієнтам віком ≥ 75 років або з масою тіла < 60 кг. Пацієнти з попереднім інсультом або транзиторною ішемічною атакою можуть отримати негативні наслідки від призначення прасугрелю замість клопідогрелю [23]. Попередній інсульт є маркером вразливості та ризику подальшого розвитку геморагічного інсульту, особливо протягом першого року спостереження. Перехід з прасугрелю або тикагрелору на клопідогрель є поширеною практикою, особливо у випадках розвитку незначних кровотеч та в пацієнтів з низькою реактивністю тромбоцитів, яка є маркером ризику великих кровотеч [56, 84, 85]. Наразі немає достовірних рандомізованих даних

Таблиця 4

Рекомендації щодо вибору інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів і термінів їх призначення

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Пацієнтам з ГКС рекомендується призначити тикагрелор (навантажувальна доза 180 мг, далі 90 мг двічі на добу) на тлі АСК*, незалежно від початкової стратегії лікування, включаючи пацієнтів, які попередньо отримували клопідогрель (прийом якого слід припинити, коли почалася терапія тикагрелором), якщо немає протипоказань [20]	I	B
Пацієнтам з ГКС, що підлягають ПКВ, рекомендується призначити прасугрель (навантажувальна доза 60 мг, добова доза 10 мг) на тлі АСК у таких випадках: 1) при ГКС без підйому сегмента ST, якщо раніше інгібітори P2Y ₁₂ -рецепторів не призначалися; 2) при початковому консервативному веденні пацієнта зі STEMI з подальшим призначенням ПКВ; 3) при STEMI з невідкладним проведенням ПКВ* за відсутності високого ризику небезпечних для життя кровотеч та інших протипоказань [23]	I	B
Попереднє призначення інгібіторів P2Y ₁₂ зазвичай рекомендується в разі проведення ПКВ у пацієнтів з відомою коронарною анатомією, а також у пацієнтів зі STEMI [20, 23, 38]	I	A
При інвазивному лікуванні пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST слід розглянути призначення тикагрелору (навантажувальна доза 180 мг, далі 90 мг двічі на добу) або клопідогрелю (навантажувальна доза 600 мг, далі 75 мг на добу), якщо тикагрелор не розглядається, якомога раніше після встановлення діагнозу	IIa	C
Пацієнтам зі стабільною ІХС можна розглянути попереднє призначення клопідогрелю, якщо ймовірність проведення подальшого ПКВ є високою	IIb	C
Призначення клопідогрелю (навантажувальна доза 600 мг, далі 75 мг на добу) додатково до АСК рекомендовано пацієнтам зі стабільною ІХС, яким планується імплантація коронарного стента, а також пацієнтам з ГКС, якщо вони не можуть приймати тикагрелор або прасугрель, у тому числі після внутрішньочерепних кровотеч або за наявності показань до призначення оральних антикоагулянтів [20, 23, 39, 40]	I	A
Призначення клопідогрелю (навантажувальна доза 300 мг для пацієнтів віком ≤ 75 років, потім 75 мг на добу) на тлі АСК рекомендовано пацієнтам зі STEMI, яким проводиться тромболізис [31, 32]	I	A
Тикагрелор або прасугрель на тлі АСК можуть призначитися замість клопідогрелю пацієнтам зі стабільною ІХС, яким планується ПКВ, з урахуванням ризику ішемічних ускладнень (висока кількість балів за шкалою SYNTAX, тромбоз стента в анамнезі, локалізація і кількість імплантованих стентів) і ризик кровотеч (наприклад, за шкалою PRECISE-DAPT)	IIb	C
Пацієнтам з ГКС без підйому сегмента ST із невідомою коронарною анатомією призначення прасугрелю не рекомендоване [25]	III	C

Тут і далі: ¹ клас рекомендацій; ² рівень доказів. * Протипоказання до прийому тикагрелору: попередній внутрішньочерепний крововилив або продовження кровотечі. Протипоказання до прийому прасугрелю: попередній внутрішньочерепний крововилив, анамнез ішемічного інсульту чи транзиторної ішемічної атаки або продовження кровотечі. Прасугрель не рекомендується пацієнтам віком ≥ 75 років та при масі тіла < 60 кг. SYNTAX – шкала оцінки анатомічної складності коронарних уражень у пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії або трисудинним ураженням.

про те, що в пацієнтів, які протягом тижнів або місяців приймали один інгібітор P2Y₁₂, «переключення» на інший інгібітор P2Y₁₂ забезпечує довгострокову безпечність і ефективність. Тому подібна практика, як правило, не є обґрунтованою.

Рекомендації щодо зниження ризику кровотеч при ПАТТ наведено в *табл. 5*.

Перехід з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший

Відмінності між інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ залежно від механізму зв'язування, періоду напів-

розпаду та швидкості початку і тривалості дії є важливими факторами, які можуть призводити до взаємодії з лікарськими засобами при переході з одного препарату на інший.

На цей час перехід з клопідогрелю на тикагрелор є єдиною дослідженою зміною інгібітора P2Y₁₂, яка вивчалася в дослідженні клінічних кінцевих точок, хоча це дослідження спеціально не призначалося для оцінювання безпечності та ефективності переходу з клопідогрелю на тикагрелор. У дослідженні PLATO майже 50 % пацієнтів, випадково розподілених для прийому тикагрелору, попередньо отримували клопідогрель, в основно-

Таблиця 5

Рекомендації щодо зниження ризику кровотеч при подвійній антитромбоцитарній терапії

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Променевий доступ кращий за стеговий при проведенні коронарної ангиографії або ПКВ, якщо процедура здійснюється спеціалістом, який має достатній досвід виконання процедур променевим доступом [43, 44]	I	A
У пацієнтів, які отримують ПАТТ, рекомендована добова доза АСК становить 75–100 мг [45–47, 51, 52]	I	A
Рекомендовано застосування ІПП у комбінації з ПАТТ* [70, 79, 80, 86, 87]	I	B
Рутинне визначення функції тромбоцитів для контролю антиагрегантної терапії до або після проведення планового коронарного стентування не рекомендоване [58–60]	III	A

* Докази, що застосування ІПП не підвищує ризик серцево-судинних подій, були отримані для омепразолу на підставі досліджень взаємодії лікарських засобів, при цьому омепразол і езомепразол демонстрували найбільшу схильність до клінічно значущих взаємодій, тоді як у пантопразолу і рабепразолу вона була найменшою.

Таблиця 6

Перехід з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Пацієнтам з ГКС, яким раніше був призначений клопідогрель, рекомендований перехід на тикагрелор одразу після госпіталізації (у навантажувальній дозі 180 мг), незалежно від термінів прийому та попередньої навантажувальної дози* клопідогрелю, за умови відсутності протипоказань [20]	I	B
Додаткові заміни одного перорального інгібітора P2Y ₁₂ -рецепторів на інший згідно з чинними алгоритмами можуть розглядатися в разі розвитку побічних ефектів/непереносимості	IIb	C

* Протипоказання до прийому тикагрелору: попередній внутрішньочерепний крововилив або наявна кровотеча.

му навантажувальну дозу 300–600 мг [20]. При цьому профіль ефективності та безпечності тикагрелору на тлі попереднього призначення клопідогрелю не змінювався [88]. З другого боку, в дослідженні TRITON-TIMI 38 було зазначено, що попереднє отримання пацієнтами інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів має бути критерієм вилучення з дослідження [23]. У той час як дані реєстрів надають обнадійливу інформацію щодо профілю безпеки переходу з клопідогрелю на прасугрелю [89–91], немає даних рандомізованих досліджень щодо оцінки клінічних кінцевих точок.

Рекомендації щодо переходу з одного перорального інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на інший наведено в *табл. 6*.

Аналогічно, усі інші можливі переходи, зокрема з прасугрелю на тикагрелор або з тикагрелору/прасугрелю на клопідогрель, не були досліджені з точки зору довгострокових результатів [92–94]. Тому подібна практика не рекомендується через відсутність даних про безпечність/ефективність. Оскільки потреба в заміні інгібіторів P2Y₁₂ може виникати з клінічних причин (наприклад, побічні ефекти або непереносимість ліків), а дані реєстрів вказують на те, що на практиці зазначена заміна не така вже й рідкісна, застосовуються алгоритми переходу на основі фармакодинамічних досліджень (*рис. 1*).

Подвійна антитромбоцитарна терапія при перкутанних коронарних втручаннях

Огляд затверджених цим документом рекомендацій щодо тривалості ПАТТ після ПКВ, АКШ та при медикаментозному веденні ГКС наведено на *рис. 2*.

Подвійна антитромбоцитарна терапія після перкутанного коронарного втручання на тлі стабільної ішемічної хвороби серця

ПАТТ не показана в разі попереднього суто медикаментозного ведення пацієнтів (тобто без попереднього ПКВ), а також при стабільному перебігу ІХС і відсутності ІМ в анамнезі. Дослідження CHARISMA, в яке було залучено пацієнтів зі стабільним судинним захворюванням або ризиком розвитку атеротромботичних подій, продемонструвало, що ефективність прийому комбінації клопідогрелю і АСК у зниженні частоти ІМ, інсульту або смерті від серцево-судинних причин незначно перевищує прийом тільки АСК [95].

Після ПКВ з імплантацією коронарних стентів призначення ПАТТ є стандартом терапії. У дослідженні ISAR [2], а далі в інших клінічних

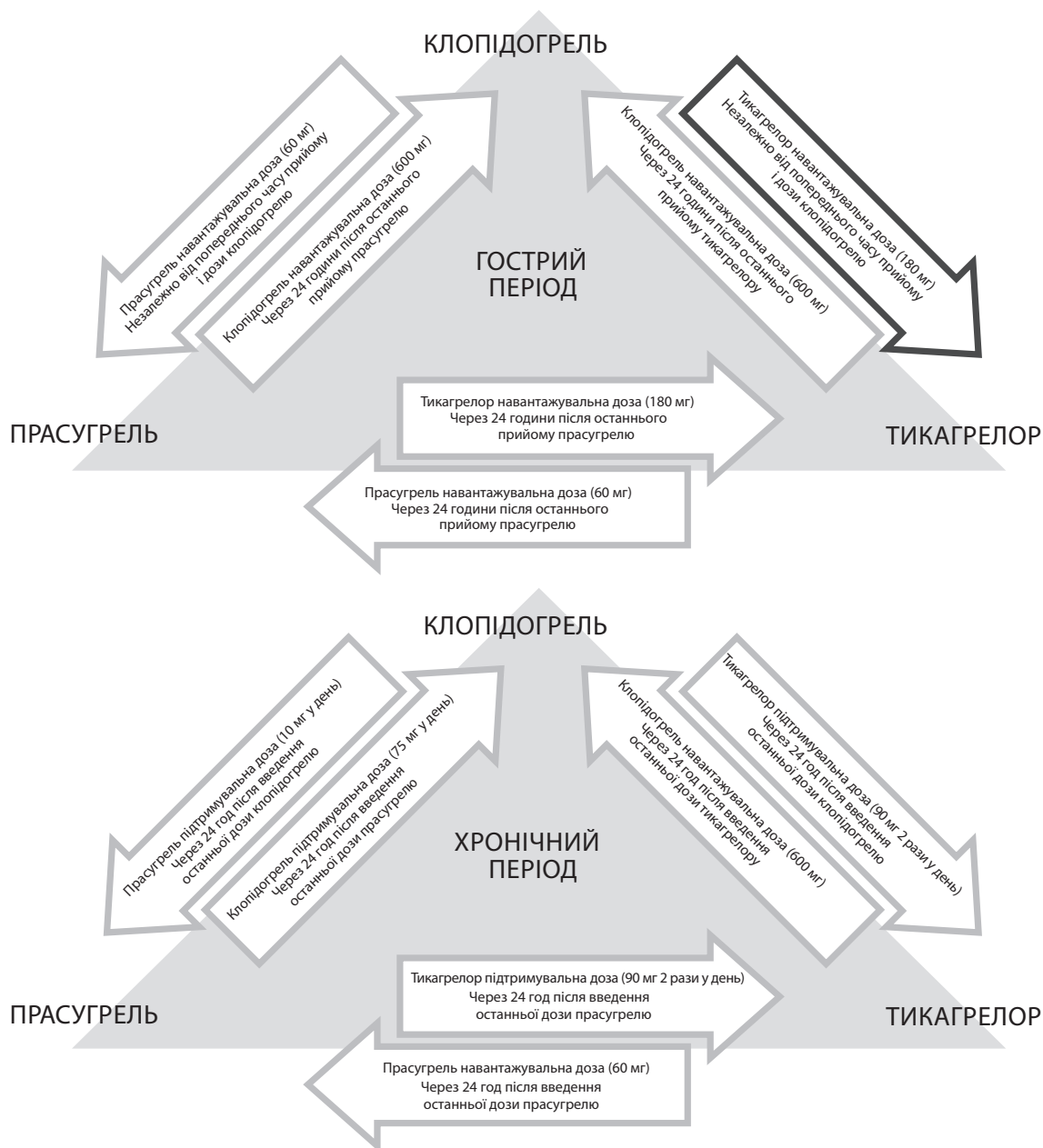


Рис. 1. Алгоритми переходу з одного перорального інгібітора $P2Y_{12}$ -рецепторів на інший у гострому та хронічному періодах. Колір стрілки позначає клас рекомендацій ЄТК (чорний – клас I; сірий – клас IIb). Чорною стрілою позначено перехід з клопідогрелю на тикагрелор, який є єдиним, що ґрунтується на результатах лікування пацієнтів з ГКС. Для інших алгоритмів (сіра стрілка) немає даних щодо прогнозу для пацієнтів. Переходом у гострий період вважається перехід під час госпіталізації.

дослідженнях [96, 97] було встановлено, що після імплантації СБЛП оптимальною є ПАТТ тривалістю 1 міс. Згодом, на підставі експертних висновків, ПАТТ тривалістю 12 міс і більше була рекомендована після встановлення СЛП першого покоління незалежно від клінічної картини.

Не існує спеціалізованих досліджень пацієнтів з ІХС після ПКВ, яким призначалася ПАТТ

різної тривалості. Отже, рекомендації для пацієнтів зі стабільною ІХС після ПКВ розробляються на підставі аналізу підгруп з відповідних РКД (див. рис. 2) [98, 99].

Незважаючи на те, що немає РКД, у яких вивчалася призначення тикагрелору або прасугрелю замість клопідогрелю при ПКВ на тлі стабільної ІХС, цей варіант лікування може бути розгля-

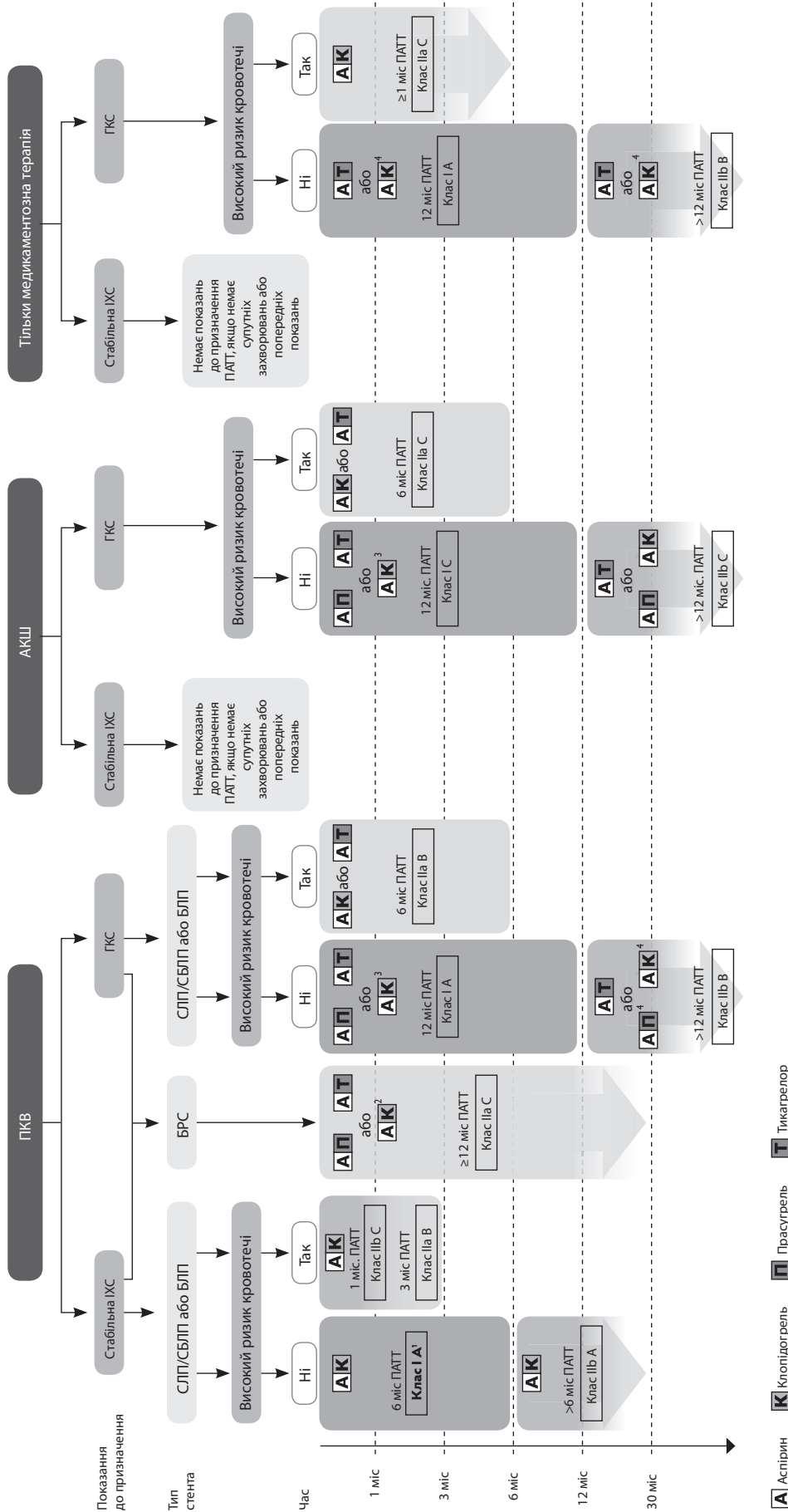


Рис. 2. Алгоритм призначення подвійної антитромбоцитарної терапії пацієнтам з ішемічною хворобою серця. 1 Після ПКВ з використанням балона з лікарським покриттям слід розглянути 6-місячну тривалість ПАТ (IIa, B). 2 Для пацієнтів зі стабільною ІХС або в разі ГКС, якщо призначення прасугрелю або тикагрелору неможливе. 3 Якщо призначення прасугрелю або тикагрелору неможливе. 4 Якщо призначення тикагрелору неможливе. БЛП – балон з лікарським покриттям; СБЛП – біорезорбований стент; СЛП – біорезорбований стент; СБЛП – біорезорбований стент; БРС – біорезорбований стент; БЛП – балон з лікарським покриттям; БРС – біорезорбований стент; СЛП – біорезорбований стент; СБЛП – біорезорбований стент.

нутий для окремих пацієнтів у разі недостатньої клінічної ефективності клопідогрелю або потенційно вищого ризику розвитку ішемічних подій, ніж повторних кровотеч.

Продовження ПАТТ на термін понад 12 місяців порівняно з 12-місячною терапією. За результатами дослідження DAPT [110], трьох незалежних метааналізів, що охоплювали 5045 пацієнтів, набраних у рамках дослідження LATE [111], та 1259 пацієнтів із дослідження ARCTIC-Interruption [112], а також метааналізу 11 РКД, що охоплювали 33 051 пацієнта з імплантованими коронарними СЛП переважно нового покоління [113], зроблено висновок: якщо ПАТТ призначається протягом достатнього періоду після імплантації СЛП при стабільній ІХС, з'являється істотна перевага щодо вторинної профілактики та зменшення ризику тромбозу стента. Однак ця перевага доповнюється підвищеним ризиком кровотечі та тенденцією до збільшення летальності. Таким чином, систематичне продовження ПАТТ на 6 міс не завжди виправдане і має ґрунтуватися на індивідуальному профілі ризику пацієнта.

Вплив типу лікарського покриття стента на тривалість ПАТТ. Переваги більш тривалих курсів ПАТТ варіюються залежно від типу стента. При цьому спостерігаються відмінності між СЛП першого покоління і новими моделями. У дослідженні PRODIGY від продовження курсу ПАТТ тільки пацієнти із СЛП з покриттям паклітакселом отримали перевагу у вигляді значного зниження ризику тромбозу стента [114]. Аналогічно, дослідження DAPT продемонструвало найбільшу перевагу пролонгованого курсу ПАТТ для пацієнтів із СЛП з покриттям паклітакселом і найменшу – для СЛП з покриттям еверолімусом [110, 115]. Також спостерігалася значна кореляція між типом стента і перевагою пролонгованого курсу ПАТТ щодо розвитку МАССЕ [110]. Для стента з покриттям еверолімусом кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT) для запобігання одній небажаній ішемічній події (тромбозу стента), протягом року становила 157, тоді як NNT для шкоди (розвиток помірних або великих кровотеч) протягом року дорівнювала 56 [115]. У метааналізі G. Giustino та співавторів [109] показано зниження ризику тромбозу стента при пролонгації курсу ПАТТ з появою нових лікарських покриттів, при цьому статистично значущі відмінності також зникли. Однак подібний взаємозв'язок не був знайдений для геморагічних ускладнень. Аналогічні результати отримано у двох інших метааналізах (A. Sharma та співавторів [116] і T. Palmerini та співавторів [117]).

Біорезорбовані стенти (БРС) і балони з лікарським покриттям (БЛП). Досі немає спеціалізованих досліджень оптимальної тривалості

ПАТТ після імплантації біорезорбованих стентів. У найбільшому рандомізованому клінічному дослідженні, присвяченому лікуванню пацієнтів з біорезорбованими стентами на основі полімолочної кислоти, рекомендований курс ПАТТ становив не менше 12 міс [118]. Однак метааналіз продемонстрував дворазове підвищення частоти розвитку тромбозів БРС порівняно зі звичайними СЛП, особливо в перші 30 днів після імплантації [119]. Цей факт дозволяє розглядати призначення більш сильних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів таким пацієнтам. Крім того, були висловлені деякі побоювання щодо підвищення ризику пізнього тромбозу стента через 1 рік і більше після імплантації [120, 121], отже, триваліша ПАТТ може бути обґрунтована, принаймні для пацієнтів з низьким ризиком кровотеч. Досі немає великих клінічних досліджень стосовно БРС на основі магнію.

На цьому етапі відсутні спрямовані клінічні дослідження щодо оптимальної тривалості ПАТТ після встановлення БЛП. У пацієнтів, пролікованих з приводу рестенозу стентів, найбільші рандомізовані дослідження, які вивчали застосування БЛП, рекомендують дотримуватися курсу ПАТТ тривалістю від 3 до 12 міс [122–124]. Крім того, деякі невеликі клінічні випробування, а також великі реєстри, в які залучено пацієнтів зі стабільною ІХС, котрим було проведено ангіопластику із застосуванням БЛП, визначають оптимальну тривалість ПАТТ не менше 1 міс [125].

Традиційна балонна ангіопластика. На сучасному етапі бракує даних щодо доцільності та оптимальної тривалості ПАТТ після традиційної балонної ангіопластики, яка в цей час застосовується для незначної кількості пацієнтів, котрим імплантація стента неможлива (наприклад, через малий діаметр судини або надмірну звивистість судин) або небажана (наприклад, щоб уникнути призначення ПАТТ пацієнтам, які готуються до АКШ). Рішення про застосування і тривалість ПАТТ за наявності показань мають залежати від клінічної ситуації (ішемічний ризик порівняно з імовірністю кровотечі) та причини неможливості імплантації стента (наприклад, запланована хірургічна операція) (табл. 7).

Подвійна антитромбоцитарна терапія після перкутанного коронарного втручання на тлі гострого коронарного синдрому

ПАТТ із застосуванням нових інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів протягом 1 року після ПКВ при ГКС. Докази, що підтверджують ефективність комбінації АСК і клопідогрелю у пацієнтів із ГКС, були описані в попередніх рекомендаціях щодо

Таблиця 7

Тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії та вибір типу стента для пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, яким буде проводитися перкутанне коронарне втручання

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Пацієнтам зі стабільною ІХС після проведення коронарного стентування рекомендована ПАТТ, що складається з клопідогрелю на доповнення до АСК*, тривалістю 6 міс, незалежно від типу стента [100, 101, 104, 126–130]	I	A
Незалежно від тривалості ПАТТ, рекомендується застосування СЛП* [129–132]	I	A
Для пацієнтів зі стабільною ІХС, які мають високий ризик кровотеч (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥ 25), слід розглянути скорочення курсу ПАТТ до 3 міс** [105, 106]	IIa	B
Для пацієнтів зі стабільною ІХС після проведення ангіопластики із застосуванням балона з лікарським покриттям слід розглянути призначення курсу ПАТТ тривалістю 6 міс [122, 124, 133]	IIa	B
Для пацієнтів зі стабільною ІХС після імплантації біорезорбованих судинних стентів слід розглянути призначення курсу ПАТТ тривалістю як мінімум 12 міс	IIa	C
Для пацієнтів зі стабільною ІХС, які мають високий ризик тромбоемболічних ускладнень і низький ризик геморагічних подій на тлі ПАТТ, можна розглянути продовження курсу ПАТТ із клопідогрелем на термін > 6 міс і ≤ 30 міс, за умови доброї переносимості терапії та відсутності кровотеч [26, 107–109]	IIb	A
Для пацієнтів зі стабільною ІХС за наявності сумнівів у безпечності ПАТТ тривалістю 3 міс можна розглянути скорочення терміну терапії до 1 міс***	IIb	C

* Ці рекомендації стосуються стентів, застосування яких спирається на результати масштабних рандомізованих досліджень з клінічною оцінкою кінцевих точок, що дає змогу присвоїти їм знак CE [134]. ** Ці рекомендації базуються на результатах двох досліджень щодо застосування стентів із покриттям зотаролімузом у поєднанні з ПАТТ тривалістю 3 міс. *** Застосування ПАТТ тривалістю 1 міс після імплантації стентів з покриттям зотаролімузом (стенти Endeavour Sprint або Biofreedom) знижує ризик повторного втручання, ІМ і в низці випадків зменшує ймовірність тромбозу стента порівняно із СБЛП за аналогічної тривалості ПАТТ [129, 130]. Неясно, чи справедливе це спостереження щодо до інших сучасних типів СЛП.

діагностики та лікування ГКС без підйому сегмента ST, а дані, що підтверджують перевагу тикагрелору і прасугрелю над клопідогрелем, описані в розділі 3.6 цих рекомендацій (див. повний текст рекомендацій на сайті: www.ucardioj.com.ua).

Хоча і прасугрель, і тикагрелор значно збільшують ризик великих, не пов'язаних з АКШ кровотеч за шкалою ТІМІ, співвідношення ризик – користь було сприялившим: NNT для запобігання одній небажаній геморагічній події становила 46 і 53 відповідно, а NNT для шкоди дорівнювала 167 для обох препаратів. На підставі отриманих даних було визначено оптимальну тривалість ПАТТ, яка дорівнює одному року, переважно з призначенням прасугрелю або тикагрелору для пацієнтів, які перенесли ПКВ при ГКС, за відсутності протипоказань (див. рис. 2).

Збір доказів для вторинної профілактики за допомогою посиленої антиагрегантної терапії. У ході вивчення цього питання виникла необхідність у проведенні спеціалізованого дослідження тривалого курсу ПАТТ для вторинної профілактики в пацієнтів після ГКС. Дослідження PEGASUS дало змогу заповнити наявні прогалини в доказовій базі [29]. Згідно з його результатами виправдано віддавати перевагу призначенню тикагрелору в дозі 60 мг двічі на добу як препарату вибору для про-

лонгованої ПАТТ тривалістю більше 12 міс у стабільних пацієнтів після перенесеного ІМ за низького ризику кровотеч і зарезервувати клопідогрель та прасугрель (найменш вивчений препарат у цій ситуації) як альтернативний вибір за умови, що терапія тикагрелором погано переноситься або неможлива.

Зменшення тривалості ПАТТ у пацієнтів з високим ризиком кровотечі. Відсутні спеціалізовані РКД, що оцінюють оптимальну тривалість ПАТТ у пацієнтів з високим ризиком кровотеч. Більше того, багато, якщо не всі доступні дослідження ПАТТ формально вилучали таких пацієнтів. Дослідження ZEUS і LEADERS-FREE проведені за участю пацієнтів з високим ризиком розвитку кровотеч з подальшою рандомізацією їх у групи імплантації СБЛП або СЛП та затвердженою протоколом тривалістю ПАТТ 1 міс [129, 130]. Обидва дослідження довели перевагу технології СЛП перед СБЛП, хоча термін ПАТТ був однаково короткий. Досягнення балансу між профілактикою кровотеч і захистом від ішемічних подій шляхом продовження ПАТТ на термін більше 1 міс у цій підгрупі пацієнтів залишається не до кінця вивченим.

Після перенесеного ГКС високий відсоток ризику кровотеч створює ще більші проблеми для

Таблиця 8

Тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії в пацієнтів з гострим коронарним синдромом після перкутанного коронарного втручання

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Пацієнтам із ГКС, яким виконана імплантація коронарних стентів, призначення курсу ПАТТ із застосуванням інгібіторів P2Y ₁₂ на доповнення до АСК рекомендовано протягом 12 міс, за винятком випадків високого ризику розвитку кровотеч (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥ 25) [20, 23, 40]	I	A
Пацієнтам із ГКС, яким виконана імплантація коронарних стентів, слід розглянути припинення ПАТТ через 6 міс у разі високого ризику розвитку кровотеч (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT ≥ 25) [13, 18, 143]	IIa	B
Пацієнтам із ГКС після імплантації біорезорбованих судинних стентів слід розглянути призначення курсу ПАТТ протягом як мінімум 12 міс	IIa	C
Пацієнтам із ГКС можна розглянути продовження курсу ПАТТ на термін більше 12 міс, за умови доброї переносимості терапії та за відсутності кровотеч [26, 139]	IIb	A
Пацієнтам з ІМ та високим ішемічним ризиком* слід віддавати перевагу призначенню тикагрелору (перед клопідогрелем або прасугрелем) у дозі 60 мг двічі на добу на доповнення до АСК протягом більше 12 міс, за умови доброї переносимості терапії та відсутності кровотеч [29, 115, 142]	IIb	B

* Визначається як вік ≥ 50 років та один із таких додаткових факторів: вік 65 років і більше, цукровий діабет, що вимагає призначення терапії, другий спонтанний ІМ в анамнезі, багатосудинне ураження коронарних артерій або хронічна ниркова дисфункція (розрахунковий кліренс креатиніну < 60 мл/хв). Ці рекомендації стосуються стентів, застосування яких спирається на результати масштабних рандомізованих досліджень з клінічною оцінкою кінцевих точок, що дає змогу присвоїти їм знак СЕ [134].

вибору тривалості ПАТТ. Ризику зменшення тривалості ПАТТ на термін до 1 року оцінювали в метааналізі індивідуальних даних пацієнтів, у який увійшло 6 досліджень (11 473 пацієнти, 4758 з яких мали ГКС) [143]. За його результатами зроблено висновок, що ішемічний ризик при скороченні курсу ПАТТ до 6 міс після ПКВ при ГКС є низьким, але можливим. Також підтверджується, що немає значущих відмінностей щодо серцево-судинної смертності або смерті від усіх причин (ВР 0,75; 95 % ДІ 0,45–1,27 і ВР 0,85; 95 % ДІ 0,58–1,26 відповідно). Тільки коли тривалість ПАТТ була знижена до 3 міс, істотно збільшився ризик ІМ і достовірного/ймовірного тромбозу стента (ВР 2,08; 95 % ДІ 1,10–3,93). На закінчення слід зазначити, що наявні на цей час дані свідчать про можливість припинення терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів через 6 міс у разі високого ризику кровотеч.

Рекомендації щодо тривалості ПАТТ для пацієнтів з гострим коронарним синдромом після ПКВ наведено в *табл. 8*.

Подвійна антитромбоцитарна терапія при медикаментозному веденні пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Призначення ПАТТ при консервативному медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС вивчалось у таких дослідженнях: CHARISMA і

CURE – для клопідогрелю [40, 95], TRILOGY – для прасугрелю [24], PLATO і PEGASUS – для тикагрелору [20, 29]. Доказів користі від лікування прасугрелем пацієнтів із медикаментозним веденням ГКС немає, оскільки в дослідженні TRILOGY продемонстровано негативні результати, а з дослідження TRITON цю підгрупу пацієнтів було вилучено [23, 24]. Дослідження CURE продемонструвало стійкий позитивний ефект у пацієнтів із ГКС при курсі ПАТТ (АСК та клопідогрель) тривалістю 9 міс у середньому порівняно з 1-місячним курсом терапії в пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST, незалежно від остаточної стратегії лікування – з ревазуляризацією коронарних артерій або без неї [40]. У дослідженні CHARISMA підгрупа пацієнтів із перенесеним ІМ отримала суттєву перевагу (NNT для користі в межах 100), але за рахунок більшої кількості кровотеч (NNT для шкоди дорівнювала 90) [135]. Ці дослідження довели, що тривалий, більше 1 року, курс посиленої антитромбоцитарної терапії знижує довгострокові рецидиви ішемічних подій, навіть незважаючи на вищий ризик кровотеч [29, 179].

Дослідження PLATO продемонструвало стабільну користь тикагрелору в дозі 90 мг двічі на добу порівняно з клопідогрелем для пацієнтів із медикаментозним веденням ГКС. Загальна смертність була також знижена в пацієнтів, що приймали тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу [180].

У дослідженні PEGASUS 4271 пацієнту раніше не проводилося коронарне стентування, і вони

Таблиця 9

Тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії при медикаментозному веденні пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
При медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС і призначеною ПАТТ рекомендовано продовження терапії інгібіторами P2Y ₁₂ -рецепторів (тикагрелором або клопідогрелем) на термін 12 міс [20, 40]	I	A
Рекомендується призначити тикагрелор, а не клопідогрель, за винятком випадків, коли ймовірність кровотечі перевищує потенційну користь від запобігання ішемічним подіям [20]	I	B
При медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС, які мають високий ризик розвитку кровотеч (наприклад, кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT \geq 25), слід розглянути призначення курсу ПАТТ тривалістю як мінімум 1 міс	IIa	C
У разі лише медикаментозного ведення пацієнтів з ІМ в анамнезі та високим ішемічним ризиком*, за умови доброї переносимості ПАТТ і відсутності геморагічних ускладнень, може розглядатися призначення курсу ПАТТ із тикагрелором у дозі 60 мг двічі на добу на доповнення до АСК на період 12–36 міс [139]	IIb	B
Пацієнтам із перенесеним ІМ без коронарного стентування, за умови доброї переносимості ПАТТ і відсутності геморагічних ускладнень, у разі неможливості прийому тикагрелору може розглядатися призначення комбінації клопідогрелю і АСК на період більше 12 міс	IIb	C
Прасугрель не рекомендований для медикаментозного ведення пацієнтів із ГКС [24]	III	B

* Визначається за такими критеріями: вік пацієнта \geq 50 років та один або кілька з таких додаткових критеріїв високого ризику: вік 65 років і більше, цукровий діабет, що потребує лікування, другий перенесений спонтанний ІМ, багатосудинне ураження коронарної артерії або хронічна ниркова недостатність з розрахунковим кліренсом креатиніну $<$ 60 мл/хв.

продемонстрували зіставні користь і ризики від прийому тикагрелору проти плацебо на тлі АСК порівняно з пацієнтами, яким було проведено коронарне стентування.

За даними багатьох джерел, при медикаментозному веденні пацієнтів із ГКС ПАТТ призначається набагато рідше, ніж у разі ПКВ [181]. На сьогодні ця тактика виглядає необґрунтованою, особливо для тикагрелору, і лікарям слід утримуватися від зміни призначення та/або тривалості ПАТТ залежно від факту імплантації коронарних стентів, особливо в сучасну еру СЛП нового покоління (див. рис. 2).

На окрему увагу заслуговують пацієнти зі встановленим діагнозом ГКС без підйому сегмента ST, у яких при коронарній ангіографії не виявлено обструкції просвіту. Спеціальних досліджень, що

оцінюють переваги й ризики ПАТТ для цієї підгрупи пацієнтів, немає. Внутрішньосудинні методи візуалізації демонструють поширеність розривів бляшок у цій популяції [182], а отже, не варто недооцінювати роль ПАТТ у профілактиці повторного ІМ у цих пацієнтів, якщо ризик кровотечі не перевищує очікувану користь від терапії.

Доказові дані щодо переваг призначення ПАТТ пацієнтам зі STEMI при консервативному веденні або з попереднім тромболізисом обмежені періодом проведення терапії протягом 1 міс [31, 32]. Однак з огляду на те, що більшості цих пацієнтів із часом призначають інвазивне лікування, та на докази того, що ПАТТ забезпечує переваги незалежно від того, відбувається ревазуляризація чи ні, має сенс пролонгація ПАТТ у цих пацієнтів з урахуванням ризику розвитку кровотеч (табл. 9).

Переклад надано компанією Sanofi

Зі списком літератури та повною версією рекомендації можна ознайомитися на сайті журналу: www.ucasdiology.com

Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017

Рабочая группа по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии

M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne, J.-P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, P. Jüni, A. Kastrati, P. Kolh, L. Mauri, G. Montalescot, F.-J. Neumann, M. Petricevic, M. Roffi, P.G. Steg, S. Windecker, J.L. Zamorano, G.N. Levine

В рекомендациях и обновлениях, разработанных под эгидой Комитета по клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов, обобщены и проанализированы все доступные доказательные данные с целью помочь врачам в выборе наилучшей стратегии ведения пациента с диагнозом ишемической болезни сердца. Рекомендации и обновления должны облегчить врачам процесс принятия решений в рутинной клинической практике. Однако окончательное решение для каждого отдельного пациента должно приниматься соответствующими врачами (специалистами) после консультации с пациентом или его сиделкой.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тикагрелор, прасугрель, кровотечения.

2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne, J.-P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, P. Jüni, A. Kastrati, P. Kolh, L. Mauri, G. Montalescot, F.-J. Neumann, M. Petricevic, M. Roffi, P.G. Steg, S. Windecker, J.L. Zamorano, G.N. Levine

Guidelines and Focused Updates written under the auspices of the European Society of Cardiology's (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG) summarize and evaluate available evidence with the aim of assisting health professionals in selecting the best management strategies for an individual patient with a given condition. The CPG Guidelines' and Focused Updates' recommendations should facilitate decision making of health professionals in their daily practice. However, the final decisions concerning an individual patient must be made by the responsible health professional(s) in consultation with the patient and caregiver as appropriate. Members of this Task Force were selected by the ESC and EACTS to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology. Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management of a given condition according to ESC CPG policy and approved by the EACTS. A critical evaluation of diagnostic and therapeutic procedures was performed, including assessment of the risk – benefit ratio.

Key words: coronary heart disease, acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, aspirin, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, hemorrhage.

Резолюція XXI Національного конгресу кардіологів України

(Київ, 22–25 вересня 2020 року)

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

Уперше конгрес проходив у онлайн форматі, за період роботи конгресу відбулося 66 277 інтернет-підключень.

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

Під час роботи конгресу відбулося 9 пленарних і 14 секційних засідань, 32 круглих столи, 17 науково-практичних симпозіумів. Заслухано 212 доповідей, з яких 7 зроблено молодими вченими, та обговорено 9 стендових повідомлень. Провідними вітчизняними й іноземними вченими прочитано 7 лекцій.

У роботі конгресу взяли участь фахівці з Німеччини, Литви, Польщі, Ізраїлю, Нідерландів. У рамках конгресу проведені спільне засідання Всеукраїнської асоціації інтервенційних кардіологів України та Асоціації кардіохірургів України; спільне засідання Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Асоціації серцево-судинних хірургів України; спільне засідання Європейського товариства з атеросклерозу, Українського товариства з атеросклерозу та Міжнародної спілки експертів з ліпідології.

Програма конгресу, висвітлюючи найбільш актуальні наукові питання і проблеми кардіологічної служби, охоплювала основні досягнення, висновки й результати новітніх міжнародних і вітчизняних досліджень. Особливу увагу приділено питанням ураження серцево-судинної системи в умовах епідемії COVID-19. Для лікарів за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина» організовані школи лікаря-практика. Традиційно розглядалися питання клінічної фармакології і раціональної фармакотерапії та застосування діагностичних біомаркерів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

На генеральній асамблеї заслухано звіт президента Всеукраїнської асоціації кардіологів України

(ВАКУ) академіка НАМН України професора В.М. Коваленка про роботу асоціації, відбулися вибори ради та ревізійної комісії ВАКУ. Президентом ВАКУ обрано академіка НАМН України, професора В.М. Коваленка, генеральним секретарем – професора О.Г. Несукай, віце-президентами – члена-кореспондента НАМН України, професора К.М. Амосову, члена-кореспондента НАМН України, професора О.М. Пархоменка, професора М.І. Лутая, професора О.С. Сичова, головою ревізійної комісії – доктора медичних наук Л.А. Міщенко. Затверджено нові нормативні документи: стандарти лікування серцево-судинних захворювань; категорії складності серцево-судинних хвороб відповідно до рівнів надання медичної допомоги; діагностично-лікувальний алгоритм при підозрі на ураження COVID-19 серцево-судинної системи; рекомендації ВАКУ з лікування дисліпідемії; консенсуси експертів ВАКУ щодо ведення пацієнтів із серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом, щодо ведення пацієнтів із серцевою недостатністю та коморбідними станами; кардіореабілітаційний менеджмент пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром; клінічні рекомендації щодо профілактики та лікування венозних тромбоемболій у хворих з онкопатологією; рекомендовані розрахункові норми часу на проведення функціональних досліджень.

Серед досягнень вітчизняної кардіології конгресом відзначені:

– участь в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології»;

– співпраця у міжнародних реєстрах із серцевої недостатності (G-CHF, HF III Registry), реєстрі хворих з високим серцево-судинним ризиком (DA Vinci), з фібриляцією передсердь (GARFIELD-AF), із сімейними гіперхолестеринеміями (ScreenPro FH та EAS-FHSC) та залучення з 2020 р. України до нового світового реєстру з гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії – Homozygous FH International Clinical Collaborators (HICC);

– внесення гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії в перелік орфанних захворювань МОЗ України;

– робота Регіональних реперфузійних мереж, у межах яких проводиться реперфузійна терапія з

використанням первинних перкутанних втручань та фібринолітичної терапії;

– продовження ефективного функціонування Реєстру перкутанних коронарних втручань, який висвітлює найближчі та віддалені результати стентувань у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією і без елевації сегмента ST та стабільною ішемічною хворобою серця;

– проведення генетичного типування в міжнародних лабораторіях усіх хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. На вересень 2020 р. встановлено і генетично підтверджено діагноз у 26 хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Завдяки спільній роботі Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Українського товариства з атеросклерозу та Пацієнтської організації хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією це захворювання у 2020 р. внесено в перелік орфанних захворювань;

– продовження роботи центрів з діагностики та лікування сімейних (гомозиготних і гетерозиготних) дисліпідемій у 4 регіонах України (Київ, Харків, Дніпро, Івано-Франківськ).

– створення та затвердження консенсусів експертів ВАКУ з ведення пацієнтів із серцевою недостатністю і супутнім цукровим діабетом, а також із серцевою недостатністю і коморбідними станами;

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

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

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

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

– створення алгоритмів діагностики і лікування невідкладних серцево-судинних станів та їх видання у вигляді окремих pocket-книжок;

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

– продовження проведення спеціалізованого циклу «Клінічна аритмологія та електрофізіологія» на базі кафедри кардіології НМАПО імені П.Л. Шупика;

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

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

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

Водночас залишаються невирішеними низка питань:

– відсутній державний статистичний реєстр хворих із гострим коронарним синдромом з підйомом та без підйому сегмента ST, порушеннями ритму серця, легеневою артеріальною гіпертензією, гострою та хронічною серцевою недостатністю, венозним тромбоемболізмом;

– не узгоджені правові стосунки лікаря і пацієнта;

– недостатнє пропагування здорового способу життя та значення чинників ризику серцево-судинних захворювань у засобах масової інформації;

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

– недостатня кількість процедур з імплантації кардіовертерів-дефібриляторів та пристроїв для ресинхронізувальної терапії;

– відсутня належна підтримка проведення популяційних досліджень, спрямованих на виявлення медико-соціальних чинників ризику серцево-судинних захворювань серед населення України;

– недостатня об'єктивізація причин смерті, що призводить до штучного перебільшення цього показника в структурі смертності від хвороб системи кровообігу і спотворення статистичної звітності, що суттєво відрізняє Україну.

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

- впровадження Державної програми профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2021–2025 рр.;

- регулярний перегляд ВАКУ стандартів профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів;

- впровадження категорій складності серцево-судинних хвороб відповідно до рівнів надання медичної допомоги;

- підтримка та стимулювання впровадження цифрових технологій у кардіології;

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

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

- продовження співпраці з провідними фахівцями військової медицини та міністерством у справах ветеранів з метою зниження захворюваності і смертності;

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

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

- створення нових Національних рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань, діагностики й лікування серцевої недостатності 2021 р.;

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

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

- участь у розробленні національних стандартів і протоколів щодо діагностики й лікування гострого та хронічних коронарних синдромів;

- розширення обсягу генетичного типування хворих із сімейною гіперхолестеринемією;

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

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

- продовження участі ВАКУ в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології»;

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

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

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

- підтримка ініціативи щодо створення експертних центрів з діагностики та лікування легеневої гіпертензії, зокрема хірургічних центрів для лікування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії; створення єдиного реєстру пацієнтів з легеневою гіпертензією, які потребують специфічної її терапії;

- забезпечення кваліфікованої системи відбору пацієнтів для трансплантації легень і створення рекомендацій щодо ведення пацієнтів після трансплантації;

- вивчення особливостей розвитку, перебігу та лікування серцево-судинних хвороб у осіб, що перехворіли на COVID-19;

- впровадження пацієнт-орієнтованого підходу до лікування із застосуванням матеріалів на електронних носіях.

До відома авторів

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

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

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

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

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

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

6. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор 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 – 1800–3000 знаків з пробілами.

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

його обов'язково слід зазначити наприкінці опису джерела. На всі джерела літератури обов'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 латини-

цею, 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

Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури¹

Для статей кирилицею:

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

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

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

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

Для статей латиницею:

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

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

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

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

Для монографій кирилицею:

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

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

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

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

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