

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 наукометричній базі Google Scholar та системі CrossRef

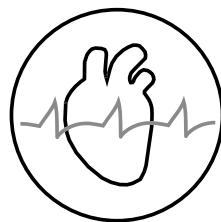
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,  
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том  
**27**

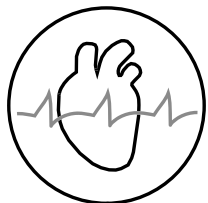
Номер  
**6**

**2020**



[www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)

Київ • 2020



# Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

**Головний редактор:** О. М. Пархоменко

**Заступник головного редактора:** Л. Г. Воронков

**Відповідальний секретар:** Л. А. Міщенко

## Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ)

І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ)

В. А. Візир (Запоріжжя)

М. М. Долженко (Київ)

В. Є. Досенко (Київ)

І. М. Ємець (Київ)

О. Й. Жарінов (Київ)

В. М. Жебель (Вінниця)

Ю. А. Іванів (Львів)

Ю. І. Карпенко (Одеса)

В. М. Коваленко (Київ)

О. А. Коваль (Дніпро)

С. М. Кожухов (Київ)

О. В. Коркушко (Київ)

М. І. Лутай (Київ)

Б. М. Маньковський (Київ)

О. І. Мітченко (Київ)

О. Г. Несукай (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. В. Рішко (Ужгород)

А. В. Руденко (Київ)

К. В. Руденко (Київ)

Ю. С. Рудик (Харків)

О. С. Сичов (Київ)

Ю. М. Сіренко (Київ)

Ю. М. Соколов (Київ)

Т. В. Талаєва (Київ)

В. К. Ташук (Чернівці)

Б. М. Тодуров (Київ)

С. М. Фуркало (Київ)

В. Й. Целуйко (Харків)

В. О. Шумаков (Київ)

А. В. Ягенський (Луцьк)

## Міжнародна наглядова рада:

M. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

## Реєстраційне свідоцтво

Серія KB № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

## Засновник:

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

## Адреса редакції:

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

вул. Народного Ополчення, 5

м. Київ, Україна, 03151

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

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

За зміст інформаційних матеріалів редакція відповідальності не несе.

## Видавець:

ТОВ «Четверта хвиля»

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

## Адреса видавця:

просп. В. Лобановського, 119, оф. 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 10.12.2020 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 27

**Передплатний індекс 74520**

## Зміст

## Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

### Проблемні статті / Problem articles

Феномен втрати маси тіла в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

К.В. Войцеховська, Л.Г. Воронков

9 The phenomenon of weight loss in patients with chronic heart failure

K.V. Voitsekhovska, L.G. Voronkov

### Оригінальні дослідження / Original research

#### Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Мультиспіральна комп'ютерна томографія в оцінюванні динаміки атеросклерозу коронарних артерій: дані трирічного спостереження в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та стентування коронарних артерій терміни від початку розвитку симптомів захворювання

Л.М. Бабій, В.О. Шумаков,  
О.П. Погурельська, А.Ю. Рибак,  
І.Е. Малиновська, Ю.О. Хоменко,  
Н.М. Терещенко, О.В. Волошина,  
Л.Ф. Кісілевич

19 Multislice computed tomography in the evaluation of coronary atherosclerosis dynamics: data three-year observation in patients with myocardial infarction-segment elevation ST and stenting of coronary arteries

L.M. Babiy, V.O. Shumakov,  
O.P. Pogurelska, A.Yu. Rybak,  
I.E. Malynovska, Yu.O. Khomenko,  
N.M. Tereshchenko, O.V. Voloshina,  
L.F. Kisilevich

Оптимізація лікування стабільної стенокардії: результати дослідження ЕПАСС

О.Г. Несукай

33 Optimization of stable angina treatment: the results of the EPASS study

E.G. Nesukay

#### Серцева недостатність / Heart failure

Клініко-функціональна характеристика госпіталізованих хворих із серцевою недостатністю у повсякденній клінічній практиці

В.Й. Целуйко, А.О. Лук'яненко,  
Л.М. Яковлева

41 Clinical and functional characteristics of hospitalized patients with heart failure in the routine clinical practice

V.Y. Tseluyko, A.O. Lukyanenko,  
L.M. Yakovleva

## Клінічна фармакологія / Clinical pharmacology

Застосування левосимендану порівняно з добутамінном за необхідності інотропної підтримки в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня

**М.А. Арістов, О.М. Мельничук**

**47** Use of levosimendan versus dobutamine when inotropic support is needed in patients with severe acute decompensated chronic heart failure

**M.A. Aristov, O.M. Melnychuk**

## Огляди / Reviews

Лікування міокардиту: сучасні підходи та перспективні напрямки

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова, Р.М. Кириченко, А.С. Козлюк, Й.Й. Гіреш, Є.Ю. Тітов**

**61** Treatment of myocarditis: contemporary approaches and perspective trends

**V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, N.S. Polenova, R.M. Kirichenko, A.S. Kozliuk, J.J. Gires, Ye.Yu. Titov**

## Практичні рекомендації / Practical guidelines

Визначення ризику, діагностика та попередження кардіотоксичності при застосуванні хімотерапевтичних препаратів і променевої терапії: Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України

**За редакцією В.М. Коваленка, О.Г. Несукай**

**71** Risk determination, diagnosis and prevention of cardiotoxicity with chemotherapeutic medications and radiation therapy: Guidelines of the All-Ukrainian Association of Cardiology

**Edited by V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay**

## Інформація / Information

Підсумки рецензування статей в «Українському кардіологічному журналі» за 2020 рік

До відома авторів

**82** The results of reviewing articles of the «Ukrainian Journal of Cardiology» in 2020

**83** 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](http://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 вводитьсь 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](http://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](http://www.strazhesko.org.ua) [facebook.com/strazhesko](https://facebook.com/strazhesko)  
тел. (044) 459-70-17, (067) 549-70-17

УДК 616.12-008.46-036.12+613.24  
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.6.918>

## Феномен втрати маси тіла в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

К.В. Войцеховська, Л.Г. Воронков

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

Характерною ознакою хронічної серцевої недостатності (ХСН) є висока частота коморбідних станів, одним із яких визнаний феномен втрати маси тіла. Серцева кахексія являє собою системне порушення обміну речовин, що характеризується ненавмисним зниженням маси тіла внаслідок втрати маси всіх складових тіла, а саме – скелетної мускулатури, жирової тканини та кісткової тканини, та визначена маркером нутритивного статусу, що має прогностичне значення в пацієнтів із ХСН, незалежно від віку, функціонального класу за NYHA, фракції викиду лівого шлуночка та пікового споживання кисню. У статті розглянуто питання поширеності, критеріїв, прогностичної значущості серцевої кахексії, а також імунні, метаболічні та нейрогормональні патогенетичні механізми, які призводять до анаболічно-катаболічного дисбалансу і сприяють прогресуванню ХСН. Враховуючи методологічні складності належної оцінки ненавмисної втрати маси тіла за певний попередній термін амбулаторного спостереження в пацієнтів з ХСН, набуває актуальності визначення певних об’єктивних («статичних») характеристик нутритивного статусу пацієнтів, з наявністю яких асоціюється несприятливий клінічний прогноз. У статті продемонстровані результати власних досліджень щодо прогностичних факторів, базованих на показниках нутритивного статусу пацієнтів; висвітлено клінічне значення втрати маси окремих складових тіла; описані профілактичні й терапевтичні підходи впливу на втрату маси тіла в пацієнтів із ХСН – нутритивна підтримка, нейрогормональна блокада, вплив на мікрофлору кишечника, корекція анемії та дефіциту заліза, застосування стимуляторів апетиту, імуномодулювальних засобів, анаболічних гормонів і фізичні тренування.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, втрата маси тіла, серцева кахексія.

**Х**ронічна серцева недостатність (ХСН) – актуальна проблема сучасної кардіології, медико-соціальне значення якої дедалі зростає, що пов’язано зі збільшенням частоти й поширеності цієї патології з віком та зростанням частки пацієнтів з термінальною стадією ХСН [40]. ХСН є однією з основних причин смертності та госпіталізації в осіб із серцево-судинними захворюваннями.

Характерною ознакою ХСН є висока частота коморбідних станів та їх поєднання, що асоціюється з тяжким клінічним перебігом ХСН [4]. Коморбідність у сучасному розумінні – це поєднання в одного хворого двох або більше хронічних захворювань, патогенетично взаємопов’язаних між собою або таких, що збігаються по часу незалежно від активності кожного з них [5]. Наявність супутніх станів у хворих із ХСН призводить до збіль-

шення смертності та частоти госпіталізації від усіх причин. Так, відносний ризик смерті протягом 12 міс у групі хворих з високою коморбідністю (індекс коморбідності Чарлсона (Charlson)  $\geq 6$  балів) в 1,68 разу (95 % ДІ 1,35; 2,09) вищий від ризику смерті в групі хворих із низькою коморбідністю (індекс коморбідності Чарлсона  $\leq 3$  бали) [4]. Коморбідність призводить до збільшення кількості й тривалості госпіталізацій як з усіх причин, так і у зв’язку зі зростанням кількості серцево-судинних ускладнень, включаючи декомпенсацію ХСН. Наявність коморбідності погіршує якість життя хворих із ХСН як у фізичному, так і у психологічному аспекті [4]. У 2001 р. у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів уперше почали згадувати про серцеву кахексію, яку згодом визнали як коморбідність при серцевій недостатності [44, 62].

Відомо, що розвиток та прогноз ХСН пов'язані з нутритивним статусом. У 1997 р. серцева кахексія була визначена першим маркером нутритивного статусу, який має прогностичне значення в пацієнтів із ХСН [10]. Термін «кахексія» походить від грецького *kakos* та *hexia* – «поганий стан», що вказує на безпосередній зв'язок між розвитком цього синдрому і несприятливим прогнозом захворювання [21] та являє собою системне порушення обміну речовин, котре характеризується ненавмисним зниженням маси тіла (МТ) унаслідок втрати маси всіх складових тіла, а саме скелетної мускулатури, жирової тканини й кісткової тканини, та супроводжується втратою і слабкістю [52].

Протягом 1999–2008 рр. було проведено кілька досліджень з метою з'ясування поширеності серцевої кахексії [9, 10, 24, 56, 58, 75] та визначено, що поширеність кахексії у хворих із ХСН варіює від 8 до 42 % – залежно від дизайну досліджень, діагностичних критеріїв кахексії та клінічної стадії серцевої недостатності. Кахексія частіше трапляється в пацієнтів із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [76]. Поширеність кахексії в пацієнтів з ХСН та збереженою ФВЛШ вивчена недостатньо.

Запропоновано кілька підходів до визначення критеріїв кахексії, які базувалися на ступені втрати МТ протягом періоду 6–12 міс. Були запропоновані різні показники втрати МТ, такі як індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–23 кг/м<sup>2</sup> або певний ступінь відсоткової втрати МТ [17]. Критерії, які ґрунтуються на визначенні ІМТ, дозволяють розглядати кахексію як стаціонарний стан, але наразі вважаються не першорядними, оскільки навіть при нормальних значеннях ІМТ може спостерігатися прогресування втрати МТ, що саме собою є потенційним фактором несприятливого прогнозу [58]. Інший підхід розглядає кахексію як динамічний процес, ключовим діагностичним компонентом якого є наявність ненавмисного зниження МТ. У 1997 р. S.D. Anker та співавтори запропонували діагностувати кахексію при втраті МТ 7,5 % або більше [10]. У 2003 р. були вдосконалені критерії цього феномену на основі дослідження SOLVD, яке порівнювало діагностичну точність втрати МТ різних граничних значень (5 %, 6 %, 7,5 %, 10 % та 15 %) і показало, що втрата МТ на 6 % або більше виявилася найсильнішим предиктором гіршого виживання (скориговане відношення ризиків (ВР) 2,10; 95 % ДІ 1,77–2,49;  $p < 0,0001$ ) [9]. Виходячи з цього, Європейське товариство кардіологів визначає серцеву кахексію як ненавмисну втрату «сухої» МТ на 6 % або більше від загальної МТ протягом попередніх 6–12 міс [59]. Крім цього специфічного для ХСН визначення, існує й таке, яке стосується кахексії незалежно від основного захворювання.

Це визначення було розроблено групою експертів з різних галузей медицини під час зустрічі у Вашингтоні у 2006 р. та опубліковано у 2008 р. [24]. Кахексію рекомендують діагностувати при 5 % або більше втрати МТ протягом попередніх 12 міс або ІМТ  $< 20$  кг/м<sup>2</sup> та наявності трьох додаткових з наступних п'яти критеріїв: 1) зниження сили м'язів; 2) втома; 3) анорексія; 4) втрата тканин; 5) порушення в біохімічному аналізі крові: анемія (гемоглобін  $< 120$  г/л); зниження сироваткового альбуміну ( $< 32$  г/л); підвищення маркерів запалення (С-реактивний білок  $> 5,0$  мг/л, інтерлейкін-6  $> 4,0$  пг/мл). Ці додаткові критерії відображають втрату м'язової маси та сили, а також нутритивні й запальні порушення, які, як правило, супроводжують кахексію.

Хоча і ІМТ, і кахексія – це нутритивно-метаболічні маркери, важливо розуміти різницю між ними: у цей час кахексія визначається насамперед динамікою втрати МТ, а не абсолютною масою. Це дозволяє виявити пацієнтів з групи ризику в кожній категорії ІМТ, навіть у хворих з ожирінням, і робить його більш чутливим прогностичним інструментом порівняно з ІМТ [78].

Незважаючи на відмінності думок різних авторів щодо критеріїв кахектичного стану, в низці досліджень продемонстрований зв'язок ненавмисної втрати МТ у пацієнтів із ХСН та смертністю. Так, S.D. Anker та співавтори з'ясували, що ненавмисне зниження МТ в амбулаторних умовах у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ асоціювалося з триразовим збільшенням ризику загальної смертності порівняно з пацієнтами зі стабільною МТ або її зростанням [10]. Також існують дані, що смертність у когорті таких пацієнтів становить 18 % через 3 міс, 29 % – через 6 міс, 39 % – через 12 міс і 50 % – через 18 міс спостереження [10]. У дослідженні CHARM ризик смертності зростав зі збільшенням втрати МТ на 62 та 50 % у хворих зі втратою 7 % та 5–7 % відповідно. Найвищий ризик (зростання в 1,5 разу) мали пацієнти з ІМТ  $< 22,5$  кг/м<sup>2</sup> у поєднанні зі втратою МТ більше 5 % при тривалому спостереженні (до 42 міс) [58].

Дані двох незалежних клінічних досліджень – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca – Heart Failure (GISSI-HF) [19] та Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [19] – також свідчать про зв'язок втрати МТ зі смертністю, ризик смерті зростав від 20 % (GISSI-HF) до 150 % (Val-HeFT) при втраті МТ  $\geq 5$  % МТ. За даними іншого клінічного дослідження, смертність хворих зі втратою МТ  $\geq 5$  % від початкової маси, наприкінці першого року спостереження була майже вдвічі вищою, ніж у пацієнтів без такої ознаки (27,6 проти 15,3 %). В основному це було пов'язано із серцево-судинною смертністю [78].



Визначено, що ненавмисна втрата МТ є предиктором виникнення смерті в пацієнтів із ХСН незалежно від віку, функціонального класу за NYHA, ФВЛШ та пікового споживання кисню [10].

Враховуючи дані стосовно негативного клінічного прогнозу в пацієнтів з ХСН та втратою МТ, з 2016 р. Європейське товариство кардіологів не рекомендує стратегію, спрямовану на зменшення МТ у пацієнтів з надмірною МТ, які вже мають ХСН [59].

Прогресування ХСН та розвиток кахексії визначаються дією взаємопотенціювання імунних, метаболічних і нейрогормональних патогенетичних механізмів, що зрештою призводить до анаболічно-катаболічного дисбалансу [10, 52].

Компенсаторна активація ренін-ангіотензинової системи та симпатичної нервової системи, яка, як відомо, визначає клінічне прогресування ХСН, з часом призводить до серцевого ремоделювання і систолічної дисфункції [6]. Ангіотензин II є потужним медіатором втрати м'язової тканини за рахунок стимуляції кількох механізмів, включаючи активацію протеолізу, експресію прозапальних цитокінів, інгібування інсуліноподібного фактора росту та центрів харчування в гіпоталамусі, що призводить до зниження апетиту [68]. Окрім цього, активація ренін-ангіотензинової системи підтримує й посилює оксидативний стрес унаслідок стимуляції NADPH-оксидаз [60]. Оксидативне пошкодження білків міофібрил знижує їх чутливість до кальцію, зменшуючи їх здатність до скорочення. Оксидативний стрес також виступає індуктором апоптозу і сприяє активації прозапальних цитокінів [61].

У цей час головним патофізіологічним механізмом у розвитку серцевої кахексії вважається наявність хронічного системного запалення, яке сприяє підвищенню концентрації білків гострої фази і прозапальних цитокінів, ліполізу, катаболізму білків м'язової тканини. Саме системне запалення, спричинене пошкодженням клітин і активацією різних ланок імунної системи, є пусковим моментом у розвитку гострої запальної відповіді й подальшого посиленого вироблення запальних цитокінів, зниження МТ, анемії та інших виявів кахексії [74]. Вважається, що цитокіни, які продукуються як імунними, так і ендотеліальними клітинами і, як відомо, є біологічно активними речовинами пептидної природи, відповідають за регуляцію не тільки процесів запалення, а й багатьох інших: гемопоєзу, імунної відповіді, ангіогенезу, хемотаксису, апоптозу [30]. Надмірне вироблення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (ІЛ) 1, ІЛ-2, інтерферон- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), визнане основною причиною формування феномену втрати МТ при ХСН.

Активація прозапальних цитокінів призводить до інгібіції ядерного фактора транскрипції  $\kappa\text{B}$ , який відповідає за відновлення м'язової тканини [14], а ФНП- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$  є специфічними агентами, які стимулюють протеоліз важких ланцюгів міозину. Крім того, ФНП- $\alpha$  сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, а отже, і порушенню перфузії скелетних м'язів [73]. Також цитокіни запускають убіквітин-залежну систему протеолізу, яка відіграє головну роль у розвитку захворювань, асоційованих з гіперкатаболізмом [46]. Прозапальні цитокіни також стимулюють вивільнення з надниркових залоз катехоламінів, які активують метаболічні процеси, тим самим стимулюючи ліполіз і  $\beta$ -окиснення [33]. Усе це призводить до виникнення негативного енергетичного балансу в організмі та зниження МТ.

Відомо, що прогресування ХСН супроводжується переважанням катаболічних процесів над анаболічними. Показано, що високий функціональний клас ХСН позитивно корелює з рівнем кортизолу та негативно – з рівнем анаболічного стероїдного гормону дегідроепіандростерону [43], а це сприяє активації протеолізу й погіршанню синтезу білка. Серед пацієнтів з ХСН відношення кортизол/дегідроепіандростерон є найвищим при кардіальній кахексії та корелює з рівнем ФНП- $\alpha$  [8]. Крім того, у хворих із тяжкою ХСН описане зниження гормону росту та інсуліноподібного фактора росту 1, що пов'язане зі зменшенням м'язової маси та зниженням фізичної працездатності [53]. Інсулінорезистентність є відомим метаболічним порушенням при ХСН [63], тому, враховуючи анаболічну дію інсуліну та системи інсулін/інсуліноподібний фактор росту 1 (що, зокрема, має вплив на сповільнення протеолізу [13]), це також має значення у зниженні м'язової маси. Хворі з ХСН часто демонструють низький рівень тестостерону, що також корелює з втратою м'язової маси [79]. Є дані щодо ролі міостатину в процесах зниження МТ. Показано, що цей специфічний гормон, який продукується м'язовою тканиною, пригнічує її ріст і диференціювання, інгібуючи проліферацію міобластів [39]. Пацієнти похилого віку з ХСН зазвичай мають нижчі рівні греліну, який являє собою пептид, що виробляється в шлунку та має вплив на регуляцію апетиту, стимулювання прийому їжі й вивільнення гормону росту [49].

Варто зазначити, що однією з причин формування синдрому кахексії при ХСН є порушення абсорбції поживних речовин у тонкому кишечнику – так званий синдром мальабсорбції [36]. В основі розвитку цього стану лежать кілька факторів, до яких належать морфологічні зміни слизової оболонки тонкої кишки, зміна ферментних систем, кишковий дисбактеріоз, порушення перистальти-

ки кишечника та роботи специфічних механізмів транспорту поживних субстанцій [1]. Морфологічними змінами при цьому синдромі є вкорочення і сплюснення ворсин та крипт, зменшення кількості мікроворсинок, розростання фіброзної тканини в стінці кишки, порушення крово- і лімфообігу [1]. Це призводить до порушення кишкового всмоктування, а отже, до недостатнього надходження продуктів гідролізу білків, жирів, вуглеводів, мінеральних солей та вітамінів [65]. Своєю чергою, підвищення проникності слизової оболонки кишечника сприяє потраплянню в системний кровоплин ендотоксинів [51], які вважаються одним із найпотужніших індукторів ФНП- $\alpha$  та інших прозапальних цитокінів, що здатні стимулювати процес апоптозу в таких тканинах-мішенях при ХСН, як скелетні м'язи, жирова тканина, міокард.

Останні дослідження пов'язують недостатність правого шлуночка з розвитком кахексії та втратою жирової маси, механізми втрати якої менш вивчені, ніж м'язової [12]. Так, у роботах V. Melenovsky та співавторів продемонстровано кореляцію ступеня дисфункції правого шлуночка при ХСН з вищими значеннями втрати МТ та меншим співвідношенням жирової до м'язової маси [45]. Є думка, що дисфункція правого шлуночка пов'язана із застоєм у венах печінки та кишечника, що, своєю чергою, сприяє анорексії, порушенню кишкової моторики, мальабсорбції [36] і зрештою зумовлює втрату білка та підвищення кишкової проникності для ендотоксинів [66]. Рівень циркулюючих мозкового натрійуретичного пептиду, адипонектину, відсутність терапії нейрогормональними антагоністами та правощлуночкова дисфункція були визначені як незалежні предиктори кахексії [45].

Враховуючи методологічні складності належної оцінки неавмисної втрати МТ за певний попередній термін амбулаторного спостереження в пацієнтів з ХСН (періоди гіперволемії, брак чітких анамнестичних даних та інформації стосовно МТ у медичній документації), набуває актуальності визначення певних об'єктивних («статичних») характеристик нутритивного статусу пацієнтів, з наявністю яких асоціюється несприятливий клінічний прогноз. За нашими даними, відповідними показниками можуть виступати окружність плеча, стегна, талії, товщина шкірно-жирової складки над біцепсом, трицепсом, під лопаткою і в паховій ділянці та окремі показники денситометрії [3]. Отже, було обстежено 120 гемодинамічно стабільних пацієнтів із ХСН (97 чоловіків, 23 жінки), віком 18–75 років (у середньому  $(60,95 \pm 0,86)$  року), II–IV функціональних класів за NYHA, з ФВЛШ  $\leq 35$  % (у середньому  $(26,76 \pm 0,59)$  %); у

дослідження не залучали хворих віком понад 75 років, з навмисною втратою МТ, набутими і вродженими вадами серця, захворюваннями шлунково-кишкового тракту в стадії загострення, які обмежують можливість прийому їжі або характеризуються синдромом мальабсорбції, гіпо- та гіпертиреозом, інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії давністю до 3 міс, запальними та рестриктивними ураженнями серця, інсулінозалежним цукровим діабетом, хронічним легеневим серцем, хронічною нирковою недостатністю V стадії, термінальною стадією печінкової недостатності, бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень у стадії загострення, онкологічними й інфекційними захворюваннями. Так, нами були встановлені граничні значення показників, асоційовані зокрема з розвитком несприятливих серцево-судинних подій (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ  $\leq 35$  % при 12-місячному спостереженні. Ними виявилися значення окружності плеча ненапруженої руки  $\leq 32,5$  см, напруженої руки  $\leq 35$  см, стегна  $\leq 50$  см (рисунки), товщини шкірно-жирової складки над трицепсом  $\leq 24$  мм та в паховій ділянці  $\leq 8,5$  мм, індекс м'язової маси кінцівок  $\leq 8,96$  кг/м<sup>2</sup> [2].

При аналізі прогностичних факторів розвитку несприятливих серцево-судинних подій (смерті та госпіталізації) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ  $\leq 35$  % з використанням методу регресії Кокса при довгостроковому спостереженні було виявлено, що ризик розвитку комбінованої критичної події є статистично значуще вищим при нижчих значеннях ІМТ (ВР=0,931; В=-0,071;  $p=0,008$ ), окружності плеча напруженої (ВР=0,886; В=-0,121;  $p<0,001$ ), ненапруженої руки (ВР=0,882; В=-0,126;  $p<0,001$ ), стегна (ВР=0,919; В=-0,085;  $p=0,001$ ), товщини шкірно-жирової складки над біцепсом (ВР=0,942; В=-0,060;  $p=0,036$ ) і трицепсом (ВР=0,945; В=-0,056;  $p=0,002$ ), розрахункового відсотка жирової МТ (ВР=0,970; В=-0,030;  $p=0,030$ ), індексу м'язової тканини кінцівок (ВР=0,756; В=-0,280;  $p=0,024$ ) та індексу жирової тканини (ВР=0,912; В=-0,092;  $p=0,044$ ), співвідношення жирової маси до зросту (ВР=0,994; В=-0,006;  $p=0,029$ ) [3].

Окремо слід розглянути клінічне значення втрати маси окремих складових тіла. Варто відзначити, що хоча феномен втрати МТ у пацієнтів з ХСН вивчався окремо стосовно кожного тканинного масиву, і понині бракує даних щодо самостійної прогностичної ролі втрати маси кожної з вищезгаданих тканин організму в пацієнтів з ХСН.

Є дані, що серед амбулаторних пацієнтів із серцевою недостатністю поширеність втрати м'язової МТ (саркопенії) дорівнює 19,5 % [27].

Як уже згадувалося, ненавмисна втрата МТ та зокрема саркопенія, пов'язані з гіршим прогнозом при ХСН [9]. Так, у дослідженні К. Каміуа та співавторів продемонстровано, що серед 1603 осіб із серцево-судинними захворюваннями хворі з саркопенією мали вищий ризик смертності від усіх причин порівняно з пацієнтами без саркопенії (ВР 1,44;  $p=0,044$ ) [35].

Клінічне значення втрати жирової тканини при ХСН розглядається крізь призму так званого «парадоксу ожиріння». У метааналізі 9 обсерваційних досліджень ( $n=28\,209$ ) було продемонстровано, що, порівняно з пацієнтами без підвищеного ІМТ, пацієнти з ХСН та надмірною МТ або ожирінням характеризувалися зниженням серцево-судинної смертності (на 19 і 40 % відповідно) та смертності від усіх причин (на 16 і 33 % відповідно) протягом періоду спостереження, який у середньому становив 2,7 року [54]. За даними дослідження Val-HeFT ( $n=5010$ , період спостереження – 2 роки), серцево-судинна смертність у пацієнтів з дефіцитом МТ становила 27,2 %, з нормальною МТ – 21,7 %, з надмірною МТ – 17,9 %, з ожирінням – 16,5 % [18].

Розроблення профілактичних і терапевтичних підходів впливу на втрату МТ при ХСН залишається невирішеною проблемою. Оскільки втрата скелетних м'язів може передувати кахексії, профілактичні стратегії значною мірою спрямовані на збереження м'язової маси [34]. Описано різні підходи, оцінені в невеликих клінічних дослідженнях або експериментальних умовах: це нутритивна підтримка, нейрогормональна блокада, вплив на мікрофлору кишечника, корекція анемії та дефіциту заліза, застосування стимуляторів апетиту, іму-

номодулювальних засобів, анаболічних гормонів та фізичні тренування. Наразі серед нефармакологічних методів нутритивна підтримка та фізичні вправи розглядаються як потенційно дієві щодо профілактики та уповільнення прогресування кахексії [7].

Препаратами, здатними затримувати прогресування ХСН та втрати МТ, залишаються нейрогуморальні антагоністи. Показано, що інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту мають позитивний вплив на саркопенію шляхом поліпшення мітохондріальної функції, підвищення рівня інсуліноподібного фактора росту 1, поліпшення чутливості до інсуліну та сприяння засвоєнню глюкози в скелетних м'язах [70]. Є дані, що антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів можуть стримувати прогресування саркопенії за рахунок зменшення апоптозу міоцитів, поліпшення ендотеліальної функції та посилення м'язової скоротливості [15]. Показано, що  $\beta$ -адреноблокатори поряд із поліпшенням систолічної функції лівого шлуночка, збільшують жирову масу тіла в пацієнтів із ХСН [37]. У субаналізі даних дослідження COPERNICUS було продемонстровано, що карведилол знижував ризик втрати МТ на 33 % та на 37 % підвищував імовірність значного приросту МТ ( $\geq 5$  %) [55].

Нинішнім золотим стандартом для запобігання втрати м'язової маси є фізичні тренування [48]. Серед усіх досліджених терапевтичних стратегій найкращим чином у амбулаторних пацієнтів з ХСН зарекомендували себе аеробні фізичні вправи, які уповільнюють втрату маси скелетних м'язів [57]. Згадані аеробні вправи позитивно впливають на ремоделювання серця і поліпшують

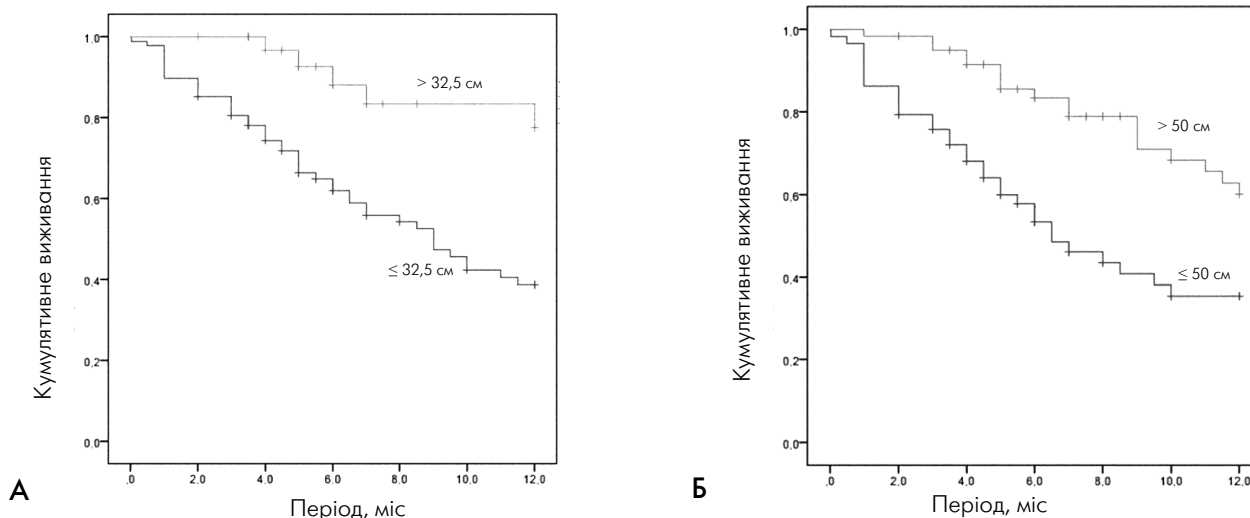


Рисунок. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення окружності плеча ненапруженої руки (логранговий тест:  $p=0,001$ ) (А) та окружності стегна (логранговий тест:  $p=0,001$ ) (Б).

функцію шлуночків, підвищують функціональну здатність пацієнтів та якість їх життя [26]. Окрім того, фізичні тренування сприяють зниженню оксидативного стресу, поряд зі зменшенням експресії міостатину та прозапальних цитокінів, активності симпатичної нервової системи і ступеня вираження периферичної вазоконстрикції [28, 50, 69]. Утім необхідні додаткові дослідження для встановлення оптимального протоколу тренувань у контексті типу фізичних вправ – їх інтенсивності, тривалості та частоти для поліпшення прогнозу при серцевій кахексії.

Як зазначалося вище, для збереження та збільшення МТ деякі автори рекомендують нутритивну підтримку. Однак на сьогодні немає конкретних рекомендацій для пацієнтів з ХСН щодо кількості споживання білка та калорій. Було продемонстровано, що вживання 35 ккал/кг на добу є безпечним та ефективним для збільшення м'язової маси в пацієнтів із ХСН [31]. Деякі автори рекомендують споживання не менше 31,8 ккал/кг на добу [11]. У невеликому дослідженні показано, що пероральні висококалорійні харчові добавки збільшують МТ та знижують маркери запалення [64]. Разом із тим, не встановлено, чи може адекватне споживання білка змінити нутритивний стан при ХСН. Є думка, що хоча збільшення загального калоражу їжі може певною мірою компенсувати втрату МТ, головним чином за рахунок збільшення жирової маси [22], аби зберегти або відновити м'язову масу, нутритивну підтримку доцільно поєднувати з фізичними тренуваннями [52].

Незважаючи на експериментальні дослідження, які показують, що антибактеріальна терапія зменшує проникність ендотоксинів через кишечник [47], не встановлено, чи є спрямований вплив на мікрофлору останнього безпечним та корисним для зниження системної запальної відповіді при ХСН. Тому застосування такого підходу наразі не рекомендується.

В обмеженій кількості досліджень вивчали ефективність деяких фармакологічних засобів для запобігання та лікування серцевої кахексії.

Оскільки імунозапальна активація відіграє важливу роль у розвитку кахексії, розглядалася можливість застосування імунomodulювальних засобів. Утім антагоністи ФНП- $\alpha$  (етанерцепт та інфліксимаб) у великих клінічних дослідженнях мали нейтральний або негативний вплив на клінічний прогноз пацієнтів із ХСН [41]. Не доведено

клінічної ефективності при ХСН пентоксифіліну і талідоміду, яким також притаманна імунomodulювальна дія [25, 67]. Оцінка відповідної дії таких засобів, як статини, метотрексат, N-ацетилцистеїн, інгібітори активації Т-клітин, антагоністи хемокинів, ІЛ-10 і антагоністи рецепторів ІЛ-1, наразі ще не пододала рубіж експериментального вивчення [23, 42].

Хоча анорексія є поширеним явищем при серцевій кахексії, наразі стимулятори апетиту, зокрема, мегестрол не рекомендовані при цьому синдромі [77]. Введення анаболічних гормонів також досліджували з точки зору збільшення м'язової маси, оскільки, зокрема, відомо, що низька концентрація тестостерону пов'язана з підвищенням ризику смерті незалежно від функції лівого шлуночка або функціональної здатності пацієнтів [34]. У скелетних м'язах тестостерон збільшує синтез білка, зменшує протеоліз, стимулює проліферацію та диференціювання стовбурових клітин, збільшуючи таким чином м'язову масу і силу та поліпшуючи фізичну здатність [72]. Введення тестостерону оцінювали в невеликих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях серед чоловіків похилого віку [16] та жінок [32] із серцевою недостатністю. Оскільки тестостерон поліпшував функціональну здатність та силу м'язів, було висунуто гіпотезу, що він може бути безпечним і ефективним при серцевій недостатності та кахексії. Однак побічні ефекти тестостерону у вигляді підвищеного ризику виникнення гіперплазії передміхурової залози та зростання ризику серцево-судинних подій, не дозволили рекомендувати його в цій когорті пацієнтів [29].

Грелін, який є індуктором вивільнення гормону росту, оцінювали в невеликих дослідженнях [20]. При серцевій недостатності введення греліну поліпшувало фізичну працездатність та мало вплив на збільшення м'язової маси. Однак, оскільки відсутні дані щодо довгострокових наслідків у пацієнтів із серцевою недостатністю, необхідно проведення додаткових досліджень.

У цей час проводяться дослідження кількох препаратів, таких як інгібітори міостатину, бортезомід, інгібітори ліпополісахаридів та блокатори меланокортину, з метою збереження та/або збільшення м'язової маси при серцевій кахексії [38]. Варто очікувати, що це може в подальшому сприяти появі нових засобів, здатних сповільнювати прогресування ХСН та поліпшувати прогноз пацієнтів із серцевою кахексією.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт роботи, редагування тексту – Л.В.; огляд літератури, написання статті – К.В.*

**Література**

1. Арутюнов Г.П., Серов Р.А. Морфофункциональные изменения тонкой кишки и поперечно-полосатой мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность.– 2001.– Vol. 2.– С. 127–131.
2. Войцеховська К.В., Воронков Л.Г., Федьків С.В. та ін. Клінічний прогноз упродовж 12 місяців та його предиктори в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2019.– № 6.– С. 53–64. doi: 10.31928/1608-635X-2019.6.5364.
3. Воронков Л.Г., Войцеховська К.В., Федьків С.В. та ін. Предиктори довгострокового клінічного прогнозу в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2019.– № 5.– С. 33–43. doi: 10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.3342.
4. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидності при хронічній серцевій недостатності // Ульянов. медико-биол. журн.– 2015.– № 4.– С. 47–53.
5. Надаль-Гинард К. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня // Новая медицина тысячелетия.– 2012.– № 6.– С. 22–24.
6. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции // Рос. кардиол. журн.– 2017.– № 9 (149).– С. 83–92. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
7. Alves C.R., da Cunha T.F., da Paixão N.A. Brum P.C. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia // Life Sci.– 2015.– Vol. 125.– P. 9–14. doi: 10.1016/j.lfs.2014.11.029.
8. Anker S.D., Chua T.P., Ponikowski P. et al. Hormonal Changes and Catabolic/Anabolic Imbalance in Chronic Heart Failure and Their Importance for Cardiac Cachexia // Circulation.– 1997.– Vol. 96.– P. 526–534. doi: 10.1161/01.CIR.96.2.526.
9. Anker S.D., Negassa A., Coats A.J. et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study // Lancet.– 2003.– Vol. 361.– P. 1077–1083. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12892-9.
10. Anker S.D., Ponikowski P., Varney S. et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure // Lancet.– 1997.– Vol. 349 (9058).– P. 1050–1053. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07015-8.
11. Aquilani R., Opasich C., Verri M. et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? // J. Am. Coll. Cardiol.– 2003.– Vol. 42 (7).– P. 1218–1223. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00946-x.
12. Bahls M., Felix S.B. Cachexia and right ventricular dysfunction in chronic heart failure: what is the chicken and what the egg? // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (21).– P. 1692–1694. doi: 10.1093/eurheartj/ehw118.
13. Barclay R.D., Burd N.A., Tyler C. et al. The Role of the IGF-1 Signaling Cascade in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Resistance in Aging Skeletal Muscle // Front. Nutr.– 2019. doi: 10.3389/fnut.2019.00146.
14. Bei Y., Xiao J. MicroRNAs in muscle wasting and cachexia induced by heart failure // Nat. Rev. Cardiol.– 2017.– Vol. 14 (9).– P. 566. doi:10.1038/nrcardio.2017.122.
15. Burton L.A., Mcmurdo M.E., Struthers A.D. Mineralocorticoid antagonism: a novel way to treat sarcopenia and physical impairment in older people? // Clin. Endocrinol. (Oxf).– 2011.– Vol. 75.– P. 725–729. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04148.x.
16. Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F. et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 54 (10).– P. 919–927. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.078.
17. Carson M., Reid J., Hill L. et al. The need for a specific definition of cardiac cachexia // Eur. J. Cardiovasc. Nursing.– 2019.– Vol. 1–2. doi: 10.1177/1474515119866686.
18. Cicoira M., Maggioni A.P., Latini R. et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial // Eur. J. Heart Failure.– 2007.– Vol. 9 (4).– P. 397–402. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.10.016.
19. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // New Engl. J. Med.– 2001.– Vol. 345.– P. 1667–1675. doi: 10.1056/NEJMoa010713.
20. De Boer M.D. Ghrelin and cachexia: Will treatment with GHSR-1a agonists make a difference for patients suffering from chronic wasting syndromes? // Mol. Cell. Endocrinol.– 2011.– Vol. 340 (1).– P. 97–105. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.012.
21. Donohoe C.L., Ryan A.M., Reynolds J.V. Cancer Cachexia: mechanisms and clinical implications // Gastroenterol. Res. Prac.– 2011.– Vol. 2011.– P. 601434. doi: 10.1155/2011/601434.
22. Ebner N., Springer J., Kalantar-Zadeh K. et al. Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease // Maturitas.– 2013.– Vol. 75 (3).– P. 199–206. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.03.014.
23. El Desoky E.S. Drug therapy of heart failure: an immunologic view // Am. J. Ther.– 2011.– Vol. 18 (5).– P. 416–425. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181d169db.
24. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. et al. Cachexia: a new definition // Clin. Nutr.– 2008.– Vol. 27.– P. 793–799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
25. Fildes J.E., Shaw S.M., Yonan N., Williams S.G. The immune system and chronic heart failure: is the heart in control? // J. Am. Coll. Cardiol. 2009.– Vol. 53 (12).– P. 1013–1020. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.046.
26. Flynn K.E., Pina I.L., Whellan D.J. et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial // JAMA.– 2009.– Vol. 301 (14).– P. 1451–1459. doi: 10.1001/jama.2009.457.
27. Fülster S., Tacke M., Sandek A. et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF) // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 512–519. doi: 10.1093/eurheartj/ehs381.
28. Gomes M.J., Martinez P.F., Campos D.H. et al. Beneficial

- effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure // *Oxid. Med. Cell. Longev.*– 2016.– Vol. 2016.– P. 8695716–8695716. doi: 10.1155/2016/8695716.
29. Grech A., Breck J., Heidelbaugh J. Adverse effects of testosterone replacement therapy: an update on the evidence and controversy // *Ther. Adv. Drug. Saf.*– 2014.– Vol. 5 (5).– P. 190–200. doi: 10.1177/2042098614548680.
30. Gulati K., Guhathakurta S., Joshi J. et al. Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview // *MOJ. Immunol.*– 2016.– Vol. 4 (2).– P. 00121. doi: 10.15406/moji.2016.04.00121.
31. Heymsfield S.B., Casper K. Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasoenteric feeding // *Am. J. Clin. Nutr.*– 1989.– Vol. 50 (3).– P. 539–544. doi: 10.1093/ajcn/50.3.539.
32. Iellamo F., Volterrani M., Caminiti G. et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 56 (16).– P. 1310–1316. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.090.
33. Jocken J.W., Blaak E. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity // *Physiology & Behavior.*– 2008.– Vol. 94 (2).– P. 219–230. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.01.002.
34. Josiak K., Jankowska E.A., Piepoli M.F. et al. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.*– 2014.– Vol. 5 (4).– P. 287–296. doi: 10.1007/s13539-014-0152-z.
35. Kamiya K., Hamazaki N., Matsuzawa R. et al. Sarcopenia: Prevalence and Prognostic Implications in Elderly Patients with Cardiovascular Disease // *J. Cachexia. Sarcopenia and Muscle Clinical Reports.*– 2017.– Vol. 2 (2).– P. 13. doi: 10.17987/jcsm-cr.v2i2.41.
36. King D., Smith M.L., Chapman T.J. et al. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia // *Age Ageing.*– 1996.– Vol. 25.– P. 144–149. doi: 10.1093/ageing/25.2.144.
37. Lainscak M., Keber I., Anker S.D. Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: a pilot study // *Int. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 106.– P. 319–322. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.01.061.
38. Lima A.R., Martinez P.F., Okoshi K. et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure // *Int. J. Exp. Path.*– 2010.– Vol. 91 (1).– P. 54–62. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00683.x.
39. Lin J., Arnold H.B., Della-Fera M.A. et al. Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2002.– Vol. 291.– P. 701–706. doi: 10.1006/bbrc.2002.6500.
40. Lippi G., Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure // *AME Med. J.*– 2020.– Vol. 5.– P. 15. doi: 10.21037/amj.2020.03.03.
41. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anti-cytokine therapy in patients with chronic heart failure results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109 (13).– P. 1594–1602. doi: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
42. Martinez P.F., Bonomo C., Guizoni D.M. et al. Influence of N-acetylcysteine on oxidative stress in slow-twitch soleus muscle of heart failure rats // *Cell. Physiol. Biochem.*– 2015.– Vol. 35 (1).– P. 148–159. doi: 10.1159/000369683.
43. Masayuki Y., Takayoshi T., Chiho K. et al. Serum Cortisol as a Useful Predictor of Cardiac Events in Patients With Chronic Heart Failure The Impact of Oxidative Stress // *Circ. Heart Fail.*– 2009.– Vol. 2.– P. 608–615. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868513.
44. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33 (14).– P. 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
45. Melenovsky V., Kotrc M., Borlaug B.A. et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 1660–1670. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.046.
46. Mitch W.E., Goldberg A.L. Mechanisms of muscle wasting. The role of ubiquitin-proteasome pathway // *New Engl. J. Med.*– 1996.– Vol. 335.– P. 1897–1905. doi: 10.1056/NEJM199612193352507.
47. Moludi J., Maleki V., Jafari-Vayghyan H. Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: A systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics // *Clin. Experim. Pharmacol. Physiol.*– 2020.– Vol. 47 (6).– P. 927–939. doi: 10.1111/1440-1681.13250.
48. Morley J.E., von Haehling S., Anker S.D. Are we closer to having drugs to treat muscle wasting disease? // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.*– 2014.– Vol. 5.– P. 83–87. doi: 10.1007/s13539-014-0149-7.
49. Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L. et al. Ghrelin. *Mol Metab.*– 2015.– Vol. 4.– P. 437–460. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005.
50. Negrao C.E., Middlekauff H.R., Gomes-Santos I.L., Antunes-Correa L.M. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2015.– Vol. 308 (8).– P. H792–H802. doi: 10.1152/ajpheart.00830.2014.
51. Niebauer J., Volk H., Kemp M. et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study // *Lancet.*– 1999.– Vol. 353.– P. 1838–1842. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09286-1.
52. Okoshi M.P., Capalbo R.V., Romeiro F.G., Okoshi K. Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment // *Arq. Bras. Cardiol.*– 2017.– Vol. 108 (1).– P. 74–80. doi: 10.5935/abc.20160142.
53. Onder G., Liperoti R., Russo A. et al. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: Results from the iSIRENTE study // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*– 2006.– Vol. 291.– P. E829–E834. doi: 10.1152/ajpendo.00138.2006.
54. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K. et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am. Heart J.*– 2008.– Vol. 156 (1).– P. 13–22. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.014.
55. Packer M. et al., for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 344.– P. 1651–1658. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
56. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 344.– P. 1651–1658. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.

57. Piepoli M.F., Conraads V., Corrà U. et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the heart failure association and the european association for cardiovascular prevention and rehabilitation // *Eur. J. Heart Fail.*– 2011.– Vol. 13.– P. 347–357. doi: 10.1093/eurjhf/hfr017.
58. Pocock S.J., McMurray J.J., Dobson J. et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 2641–2650. doi: 10.1093/eurheartj/ehn420.
59. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18 (8).– P. 891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.
60. Ramalingam L., Menikdiwela K., LeMieux M. et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.*– 2017.– Vol. 1863 (5).– P. 1106–1114. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.07.019.
61. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) // Molecular Cell Research.*– 2016.– Vol. 1863 (12).– P. 2977–2992. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.
62. Remme W.J., Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2001.– Vol. 22 (17).– P. 1527–1560. doi: 10.1053/ehj.2001.2783.
63. Riehle C., Abel E.D. Insulin Signaling and Heart Failure // *Circulation Research.*– 2016.– Vol. 118.– P. 1151–1169. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306206.
64. Rozentryt P., von Haehling S., Lainscak M. et al. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers a randomized, double-blind pilot study // *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle.*– 2010.– Vol. 1 (1).– P. 35–42. doi: 10.1007/s13539-010-0008-0.
65. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A. et al. Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2007.– Vol. 50 (16).– P. 1561–1569. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.
66. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A. et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 50.– P. 1561–1569. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.
67. Shaw S.M., Shah M.K., Williams S.G., Fildes J.E. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.*– 2009.– Vol. 11 (2).– P. 113–118. doi: 10.1093/eurjhf/hfn040.
68. Song Y.-H., Li Y., Du J. et al. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin-II-induced skeletal muscle wasting // *J. Clin. Invest.*– 2005.– Vol. 115.– P. 451–458. doi: 10.1172/JCI22324.
69. Souza R.W., Piedade W.P., Soares L.C. et al. Aerobic exercise training prevents heart failure-induced skeletal muscle atrophy by anti-catabolic, but not anabolic actions // *PLoS One.*– 2014.– Vol. 9 (10).– P. e110020. doi: 10.1371/journal.pone.0110020.
70. Springer J., von Haehling S. ACE Inhibitors and Sarcopenia: Covering All the BASEs? // *Drugs. Aging.*– 2016.– Vol. 33.– P. 839–840. doi: 10.1007/s40266-016-0417-7.
71. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.*– 2008.– Vol. 372.– P. 1223–1230. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
72. Tenover J.S. Effects of testosterone supplementation in the aging male // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1992.– Vol. 75 (4).– P. 1092–1098. doi: 10.1210/jcem.75.4.1400877.
73. Urschel K., Cicha I. TNF- $\alpha$  in the cardiovascular system: from physiology to therapy // *Intern. J. Interferon.*– 2015.– Vol. 7.– P. 9–25. doi: 10.2147/IJICMR.S64894.
74. Van Linthout S., Tschöpe C. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? // *Curr. Heart Fail. Rep.*– 2017.– Vol. 14.– P. 251–265. doi: 10.1007/s11897-017-0337-9.
75. Von H.S., Anker S.D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers // *J. Cachex. Sarcopenia. Muscle.*– 2010.– Vol. 1.– P. 1–5. doi: 10.1007/s13539-010-0002-6.
76. Von Haehling S., Garfias Macedo T., Valentova M. et al. Muscle wasting as an independent predictor of survival in patients with chronic heart failure // *J. Cachexia Sarcopenia and Muscle.*– 2020. doi: 10.1002/jcsm.12603.
77. Von Haehling S., Anker S.D. Treatment of cachexia: an overview of recent developments // *Int. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 184.– P. 736–742. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.007.
78. Zamora E., Díez-López C., Josep Lupón J. et al. Weight Loss in Obese Patients With Heart Failure // *J. Amer. Heart Association.*– 2016.– Vol. 5. doi: 10.1161/JAHA.115.002468.
79. Zhao Q., Li J., Yang J., Li R. Association of total cholesterol and HDL-C levels and outcome in coronary heart disease patients with heart failure. *Medicine (Baltimore).*– 2017.– Vol. 96 (9).– P. e6094. doi: 10.1097/MD.0000000000006094.

**Феномен потери массы тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью****Е.В. Войцеховская, Л.Г. Воронков**

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

Характерным признаком хронической сердечной недостаточности (ХСН) является высокая частота коморбидных состояний, одним из которых признан феномен потери массы тела. Сердечная кахексия представляет собой системное нарушение обмена веществ, характеризующееся непреднамеренным снижением массы тела вследствие потери массы всех составляющих тела, а именно скелетной мускулатуры, жировой ткани и костной ткани, и определена как маркер нутритивного статуса, который имеет прогностическое значение у пациентов с ХСН, независимо от возраста, функционального класса по NYHA, фракции выброса левого желудочка и пикового потребления кислорода. В статье рассмотрены вопросы распространенности, критериев, прогностической значимости сердечной кахексии, а также иммунные, метаболические и нейрогормональные патогенетические механизмы, которые приводят к анаболическо-катаболическому дисбалансу и способствуют прогрессированию ХСН. Учитывая методологические сложности надлежащей оценки непреднамеренной потери массы тела за определенный предыдущий срок амбулаторного наблюдения у пациентов с ХСН, приобретает актуальность определение объективных («статичных») характеристик нутритивного статуса пациентов, с наличием которых ассоциируется неблагоприятный клинический прогноз. В статье продемонстрированы результаты собственных исследований по определению прогностических факторов, основанных на показателях нутритивного статуса пациентов; освещено клиническое значение потери отдельных составляющих тела, описаны профилактические и терапевтические подходы влияния на потерю массы тела у пациентов с ХСН – нутритивная поддержка, нейрогормональная блокада, влияние на микрофлору кишечника, коррекция анемии и дефицита железа, применение стимуляторов аппетита, иммуномодулирующих средств, анаболических гормонов и физические тренировки.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, потеря массы тела, сердечная кахексия.

**The phenomenon of weight loss in patients with chronic heart failure****K.V. Voitsekhovska, L.G. Voronkov**

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

A characteristic sign of chronic heart failure (CHF) is a high frequency of comorbid conditions, one of which is the phenomenon of weight loss. Cardiac cachexia is a systemic metabolic disorder characterized by an unintentional decrease in body weight due to loss of all body components, namely, skeletal muscle, adipose tissue and bone tissue, and identified as a marker of nutritional status, has prognostic value in patients with CHF, regardless of age, NYHA class, left ventricular ejection fraction, and peak oxygen consumption. The article discusses the prevalence, criteria, prognostic significance of cardiac cachexia, as well as immune, metabolic and neurohormonal pathogenetic mechanisms that lead to anabolic-catabolic imbalance and contribute to the progression of CHF. Given the methodological difficulties of proper assessment of unintentional body weight loss over a certain previous period of outpatient follow-up in patients with CHF, it becomes urgent to determine the objective («static») characteristics of the nutritional status of patients, which are associated with an unfavorable clinical prognosis. The article demonstrates the results of our own research to determine prognostic factors based on indicators of the nutritional status of patients the clinical significance of the loss of individual body components is highlighted, preventive and therapeutic approaches to influence body weight loss in patients with CHF are described – nutritional support, neurohormonal blockade, the effect on the intestinal microflora, correction of anemia and iron deficiency, the use of appetite stimulants, immunomodulatory agents, anabolic hormones and physical training.

**Key words:** chronic heart failure, weight loss, cardiac cachexia.



УДК 616.13-004.6-073+616.127-005.8-089.168"450.3"  
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.6.1930>

## Мультиспіральна комп'ютерна томографія в оцінюванні динаміки атеросклерозу коронарних артерій: дані трирічного спостереження в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та стентування коронарних артерій

Л.М. Бабій, В.О. Шумаков, О.П. Погурельська, А.Ю. Рибак,  
І.Е. Малиновська, Ю.О. Хоменко, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина,  
Л.Ф. Кісілевич

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

**Мета роботи** – використовуючи дані мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) – коронарографії, визначити наявність прогресування атеросклеротичного процесу в коронарних судинах у динаміці трьох років спостереження в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) та стентування коронарних артерій.

**Матеріали і методи.** Виконано 66 процедур МСКТ-коронарографії у 19 хворих, які перенесли первинний STEMI та стентування коронарних артерій. Усі пацієнти – чоловіки віком 38–66 років (медіана – 55,6 року; перший – третій квартилі – 49–64 роки). У 18 (94,0 %) хворих розвинувся ІМ із зубцем Q, у 1 (6 %) пацієнта – ІМ без зубця Q. Через 1 місяць після перенесеного STEMI хворим було проведено МСКТ серця з контрастуванням коронарних судин. Повторне обстеження проводили через 1, 2 та 3 роки від розвитку STEMI. За результатами МСКТ-коронарографії визначали функціональний стан стентів, а також наявність ознак рестенозу (близько 50 % та більше) або тромбозу (100 % – оклюзія) у стентованій коронарній артерії та в не інфарктзалежних артеріях. Прогресуванням атеросклеротичної бляшки вважали її збільшення більше ніж на 20 % порівняно з попереднім дослідженням.

**Результати та обговорення.** Через 1 рік після ІМ у 11 (57,9 %) із 19 пацієнтів за даними МСКТ-коронарографії не спостерігали прогресування атеросклеротичного ураження коронарних артерій. У 1 (5,6 %) пацієнта виявили рестеноз стента, який підтвердили дані коронарографії. У 7 (36,8 %) пацієнтів спостерігали прогресування атеросклеротичного ураження, з них у 3 (16,6 %) – у стентованій артерії, у 4 пацієнтів – в не інфарктзалежній артерії. Через 2 роки після ІМ, порівняно з обстеженням через 1 рік, у 6 (42,9 %) із 14 хворих не спостерігали прогресування атеросклерозу, у 7 (50 %) із 14 відбулося прогресування атеросклеротичного ураження не в стентованій артерії, і лише в 1 із 14 – прогресування атеросклерозу в стентованій артерії. Через 3 роки після розвитку ІМ у 10 (71,4 %) із 14 хворих не відзначено прогресування атеросклерозу та в 4 пацієнтів виявлено прогресування як в інфарктзалежній артерії, так і в інших артеріях.

Бабій Ліана Миколаївна, д. мед. н., пров. наук. співр. відділу  
інфаркту міокарда та відновлювального лікування  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
E-mail: [liana\\_babiy@ukr.net](mailto:liana_babiy@ukr.net)

Стаття надійшла до редакції 3 вересня 2020 р.

© Л.М. Бабій, В.О. Шумаков, О.П. Погурельська, А.Ю. Рибак, І.Е. Малиновська, Ю.О. Хоменко, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина, Л.Ф. Кісілевич, 2020

**Висновки.** МСКТ-коронарографія є інформативним методом для оцінювання функціонального стану стентів та визначення прогресування коронарного атеросклерозу як в інфарктзалежній, так і в інших коронарних артеріях у пацієнтів після перенесеного ІМ та стентування коронарних артерій у динаміці трирічного спостереження. Через рік у 11 (57,9 %) з 19 пацієнтів, через 2 роки у 6 (42,9 %) із 14 пацієнтів і через 3 роки у 10 (71,4 %) із 14 пацієнтів не виявлено прогресування атеросклеротичного ураження. Хворі без прогресування атеросклерозу мали дещо нижчі рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності порівняно з пацієнтами, у яких спостерігали прогресування атеросклеротичного ураження коронарних судин.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, стентування коронарних артерій, мультиспіральна комп'ютерна томографія, прогресування коронарного атеросклерозу.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в лікуванні гострого коронарного синдрому в країнах Західної Європи, Північної Америки, в Австралії, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з провідних причин смерті у всьому світі. ІХС є причиною 1,8 млн смертей щорічно і 20 % усіх смертей у Європі [31]. Серцево-судинні захворювання – це основна причина смерті в Україні, вони становлять 68,9 % у структурі смертності всього населення та 53,8 % серед громадян працездатного віку [2]. Цей показник – один із найвищих серед країн Європи. За даними Шведського реєстру за 2015 р., захворюваність на інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) становила 58 на 100 тис. населення за рік [20]. В інших європейських країнах захворюваність варіює від 43 до 144 на 100 тис. населення в рік [32]. За даними національних реєстрів, внутрішньогоспітальна летальність в європейських країнах становить 4–12 %, у той час як летальність протягом року в пацієнтів зі STEMI, за даними ангіографічних реєстрів, – майже 10 % [8]. В Україні смертність від інфаркту міокарда (ІМ) становить 2,7 % серед усього населення [2]. Широке впровадження в лікування гострого коронарного синдрому реперфузійної стратегії, що передбачає як механічне (перкутанне коронарне), так і медикаментозне (фібриноліз) втручання, поряд з використанням сучасних антикоагулянтів та антитромбоцитарних агентів, інтенсивної статинотерапії з досягненням суттєвого зниження вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і навіть досягання їх цільових рівнів, сприяло зниженню госпітальної смертності (летальності) зазначеної категорії пацієнтів.

Попри такі успіхи, залишається проблема достатньо високої частоти повторних коронарних подій і смертності від цієї патології, що стало обґрунтуванням для проведення представленого дослідження, спрямованого на визначення характеру прогресування атеросклеротичного процесу та інтенсивності ураження коронарних судин у післяінфарктний період при тривалому спостере-

женні за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) – коронарографії в цієї категорії пацієнтів.

На сьогодні досягнуто значних успіхів у візуалізації атеросклеротичних змін коронарних судин, що дало можливість виявляти і попереджувати серцево-судинні ускладнення, а також ефективно впливати на клінічний перебіг захворювання. Оскільки ступінь звуження просвіту через конкретне ураження і ступінь обструктивного коронарного стенозу є цінною діагностичною та прогностичною інформацією, після появи МСКТ-коронарографії їх вивченню приділяється велика увага.

При дослідженні різними методами візуалізації коронарних судин можна отримати різний ступінь візуалізації атеросклеротичної бляшки. Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (intravascular ultrasound, IVUS) використовується для отримання важливих відомостей, але воно інвазивне і тому обмежене застосуванням у пацієнтів лише з високим ризиком. Для пацієнтів з низьким і середнім ризиком неінвазивні методи можуть бути корисні для кількісного моніторингу прогресування атеросклеротичних бляшок, а також для розуміння і персоналізації терапії атеросклерозу [28]. Оптична когерентна томографія здатна виявити найбільш ранню фазу утворення бляшок, таку як патологічне потовщення інтими. Навпаки, неконтрастна оцінка кальцію в коронарних артеріях виявляє бляшку на пізній стадії з кальцифікацією [28]. Вважається, що це дослідження корисне щодо виявлення безсимптомних пацієнтів, для яких доцільні більш інтенсивні схеми профілактичного лікування. В останніх дослідженнях (2013 р.) сформульовано критерії належного використання мультимодальності для визначення стабільних ішемічних захворювань серця. Американська колегія кардіологів та Американська асоціація серця (ACC/ANA) припустили, що неконтрастна оцінка кальцію в коронарних артеріях може бути інформативною в окремих пацієнтів із безсимптомним перебігом, але з проміжним ризиком розвитку ІХС [12, 26].

Неінвазивним і найбільш доступним у клінічній практиці методом скринінгу і динамічного спостереження в пацієнтів зі стабільними ураженнями є МСКТ [1]. Як діагностичний метод, МСКТ-коронарографія дозволяє уникнути ризиків, пов'язаних з інвазивною коронарною ангіографією, і водночас надає економічно ефективні, своєчасні й точні засоби кількісної оцінки атеросклеротичної зміни коронарних артерій [24]. Так, МСКТ-коронарографія може виявити ранні ураження, як-от вогнища атероматозу фіброзної бляшки, без кальцифікації [1, 19, 28]. Візуалізація за допомогою МСКТ-коронарографії також може використовуватися для кількісної оцінки зміни об'єму та структури атеросклеротичної бляшки під дією терапевтичних втручань і, в кінцевому підсумку, для прогнозування серцево-судинного ризику [1].

На цей момент обмеженням у розумінні коронарної атеросклеротичної хвороби *in vivo* є здатність неінвазивно відстежувати і контролювати процес захворювання протягом часу. Індивідуальна оцінка реакції атеросклеротичних бляшок на терапію визначається шляхом моніторингу рівня холестерину. При поліпшенні якості неінвазивних методів візуалізації, які можуть точно оцінити зміни атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях протягом часу, можливо персоналізувати медикаментозну терапію й прискорити розроблення ліків [1, 28]. У клінічній практиці МСКТ-коронарографія в основному використовується в пацієнтів із симптомами в групі помірного ризику [16]. МСКТ-коронарографія може характеризувати не тільки стеноз просвіту, а і субкомпоненти бляшок (є кальцифікація, немає кальцифікації), а також різке прогресування атероматозу з інфільтрацією покриття ліпофагами, її витончення, наявність виразок, а також формування тромбів на поверхні бляшки. Розмір і характеристики атеросклеротичної бляшки дуже важливі для розуміння особливостей розвитку атеросклерозу. Крім того, став доступний кількісний аналіз загального розміру коронарної бляшки. Дослідження, які показують збільшення некальцинованих бляшок та стан покриття над атероматозними масами в пацієнтів з гострим коронарним синдромом або у хворих на цукровий діабет з ожирінням, а також у відповідь на терапію статинами, припускають, що цей показник може мати клінічне значення [17, 28]. При порівнянні даних МСКТ-коронарографії з результатами IVUS виявлено, що загальні розміри атеросклеротичних бляшок, виміряні за допомогою цих двох методів, не мали значущих відмінностей [25, 28]. Раніше йшлося про те, що обсяг некальцинованих бляшок за даними МСКТ зазвичай недооцінювався, а кальцинованих – переоці-

нювався порівняно з даними IVUS [25]. Недавні дослідження показали відмінну кореляцію індивідуальних вимірювань бляшок ( $r=0,94$  для напівавтоматичного методу). Однак, згідно з дослідженнями, є деякі обмеження МСКТ, особливо у виявленні невеликих некальцинованих бляшок ( $< 1$  мм) [7, 28, 35]. Так, обмеженням МСКТ є відносно низький контраст м'яких тканин. Особливі труднощі при вимірюванні некальцинованої бляшки – це визначення зовнішнього кордону судини, який є кордоном між адвентицією або атеросклеротичною бляшкою і навколишньою жировою тканиною. Ідентифікація зовнішнього кордону судини можлива, але оптимально виконується при низькому рівні шуму (тобто при вищих рівнях випромінювання). Технічні розробки в МСКТ-коронарографії, включаючи спектральну КТ і поліпшені системи детекторів, можуть у кінцевому підсумку забезпечити розширення можливостей у цьому напрямку [7, 16, 28, 35].

Крім класифікації тканин, МСКТ-коронарографія може також візуалізувати морфологічні ознаки атеросклеротичних бляшок, котрі, як було показано, надають додаткову діагностичну й прогностичну інформацію.

Таким чином, МСКТ-коронарографія має велику прогностичну цінність для спостереження за хворими, які перенесли ІМ, з метою запобігання виникненню серцево-судинних ускладнень і поліпшення клінічного перебігу ІХС [10, 17, 29, 30, 36]. Ці аспекти мають величезне не тільки медичне, а й соціальне значення. Підвищення трудових втрат, інвалідизація осіб працездатного віку стає важким тягарем для хворої людини, її родичів і для суспільства в цілому. Небажані наслідки ІМ залишаються високими, що потребує подальшого вивчення ключових ланок їх розвитку з розробленням адекватних методів впливу на них для попередження прогресування атеросклерозу та його клінічних маніфестацій.

**Мета роботи** – використовуючи дані мультиспіральної комп'ютерної томографії – коронарографії, визначити наявність прогресування атеросклеротичного процесу в коронарних судинах у динаміці трьох років спостереження в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та стентування коронарних артерій.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучено 19 пацієнтів, які в період 2014–2016 рр. перенесли первинний STEMI, проходили лікування у відділі реанімації та інтенсивної терапії й реабілітацію у відділі

інфаркту міокарда та відновлювального лікування. Хворі були обстежені на 12–15-ту добу гострого ІМ і в динаміці через 1 місяць, 1 рік, 2 та 3 роки. Обстеження в термін 2 та 3 роки пройшли 14 пацієнтів.

Усі пацієнти – чоловіки віком 38–66 років (медіана – 55,6 року; перший – третій квартилі – 49–64 роки). У 18 (94,0 %) хворих розвинувся ІМ із зубцем Q, у 1 (6 %) – ІМ без зубця Q. У 8 (42,1 %) осіб діагностовано ІМ передньо-перегородково-верхівково-бічної локалізації, у 11 (57,9 %) – задньонижньої локалізації. Артеріальну гіпертензію до ІМ мали 11 (57,9 %) пацієнтів, цукровий діабет – 4 (21 %). Серцеву недостатність І стадії реєстрували в 11 (58 %) хворих, ІІА стадії – у 8 (42 %).

Коронароангіографію (КАГ) цим хворим проводили у відділенні інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії (з катетеризаційною лабораторією) протягом перших 12 год від розвитку ІМ. За даними КАГ односудинне ураження коронарних артерій було візуалізовано у 8 (42,1 %) пацієнтів, двосудинне – також у 8 (42,1 %), трисудинне – у 3 (15,8 %). При вивченні локалізації атеросклеротичного ураження за даними КАГ найчастіше реєстрували стенози від 50 % до 100 % передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ЛКА) – у 14 (73,7 %) пацієнтів, правої коронарної артерії (ПКА) – в 11 (57,8 %), обвідної гілки ЛКА – у 4 (21,1 %), стовбура ЛКА – в одного (5,3 %) пацієнта.

Під час первинного перкутанного втручання 18 хворим було встановлено один стент в інфаркт-залежну артерію (ІЗА) і одному – два стенти. Повну реваскуляризацію провели 11 (57,9 %) пацієнтам.

Через місяць після перенесеного гострого ІМ хворим було проведено МСКТ серця на апараті Light Speed-16 General Electric (США) з контрастуванням коронарних судин (контраст – «Ультравіст», Schering-Plough Corp., США). Повторне обстеження здійснювали через 1, 2 та 3 роки. МСКТ-коронарографію проводили з аналізом даних у програмах Vessel Analysis, 3D-зображенні та Volume Rendering. Комплексне кардіологічне обстеження пацієнтів передбачало проведення МСКТ-коронарографії для вивчення анатомічних особливостей коронарного русла та виявлення ознак коронарного атеросклерозу, а також гемодинамічно значущих звужень у проєкції коронарних судин [3–6]. Для цього при скануванні використовували відповідні кардіологічні протоколи з індивідуальним врахуванням маси тіла пацієнта та його частоти скорочень серця.

Під час МСКТ-дослідження пацієнтам внутрішньовенно болюсно, через двоколбовий автоматичний шприц-інжектор, вводили неіонну йодисту рентгеноконтрастну речовину: «Омніпак-350», «Візіпак-320», або «Ультравіст-370» в об'ємі 90–150 мл зі швидкістю 4–5 мл/с. Для визначення моменту надходження болюсу контрастної речовини в ділянку дослідження та початку томографії виконували автоматичний запуск сканування по тригеру болюсу із застосуванням протоколу Smart Prep.

Сканування виконували з такими технічними параметрами: колімація – 16 × 0,625 мм або 16 × 1,25 мм при 120 кВ та 400 мА, поле зору (field of view, FOV) – 250 мм, час rotaції рентгенівської трубки – 0,5 с протягом 25–35 с.

При проведенні МСКТ-дослідження діапазон сканування в пацієнтів охоплював безпосередньо ділянку серця та коронарні судини, від рівня біфуркації трахеї до верхівки серця, що становило в середньому 120–140 мм.

У кожному випадку для отримання максимальної інформації при постпроцесинговому обробленні даних використовували тримірні реконструкції – 3D та Volume Rendering, багатоплощинні реконструкції (MPR) та проєкції максимальної інтенсивності (MIP).

При вивченні стану коронарного русла проводили графічний аналіз коронарних судин у програмі Vessel Analysis з визначенням їх діаметра на всій довжині. Анатомічну характеристику коронарних артерій та наявні атеросклеротичні зміни описували з використанням загальноприйнятої в кардіологічній практиці посегментної класифікації судин коронарного русла Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця [9, 11, 13, 15, 21–23, 27].

За результатами МСКТ-коронарографії визначали наявність та ступінь стенозу в судинах коронарного русла, використовуючи відповідні стандартизовані критерії аналізу коронарограм. Також при графічному аналізі коронарних артерій вимірювали їх діаметр у міліметрах на рівнях основних сегментів головних гілок судин коронарного русла та в зонах із наявними атеросклеротичними бляшками і стенозами на їх рівні. За наявності стенотичних змін у судинах коронарного русла визначали ступінь стенозу в процентному відношенні з використанням програми Vessel Analysis. Ступінь звуження судин оцінювали за зменшенням діаметра їх просвіту в зіставленні з відповідним та вираховували напівавтоматично в міліметрах. Гемодинамічно незначущим звуженням просвіту судини вважають звуження до 50 %, гемодинамічно значущим – понад 50 %.

Також за результатами МСКТ-стентографії визначали функціональний стан стентів і наявність ознак рестенозу (близько 50 % та більше), або тромбозу (100 % – оклюзія) у стентованій коронарній артерії. У динаміці спостереження прогресуванням атеросклеротичної бляшки вважали її збільшення більше ніж на 20 % порівняно з попереднім дослідженням.

Біохімічні дослідження крові виконували за загальноприйнятими методиками. Вміст ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів, загального холестерину, коефіцієнт атерогенності визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі А25 (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем.

Усі хворі отримували лікування згідно із сучасними Рекомендаціями з ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (2012) та без елевації сегмента ST (2017) Європейського товариства кардіологів і Всеукраїнської асоціації кардіологів України (2017), яке передбачало антитромбоцитарні препарати (тикагрелор у дозі 180 мг на добу або клопідогрель у дозі 75 мг/добу та ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг/добу),  $\beta$ -адреноблокатори (бісопролол у дозі 2,5–10 мг/добу), статини (розувастатин у дозі 20–40 мг/добу або аторвастатин 40–80 мг/добу), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (периндоприл 2,5–10 мг/добу або раміприл 2,5–5 мг/добу). Нітрати, діуретики, антагоністи альдостерону призначали дещо рідше за наявності показань.

Середня добова доза бісопрололу становила ( $3,33 \pm 0,19$ ) мг, периндоприлу – ( $3,28 \pm 0,35$ ) мг, раміприлу – ( $5,0 \pm 0,0$ ) мг, розувастатину – ( $20,0 \pm 0,0$ ) мг, аторвастатину – ( $42,00 \pm 1,67$ ) мг.

У процесі розширення фізичної активності та здійснення реабілітації проводили корекцію доз призначених препаратів. Досягнення максимальних доз інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту було обмежено виникненням гіпотензії,  $\beta$ -адреноблокаторів – брадикардією, статинів – підвищенням рівня аланінамінотрансферази.

На стаціонарному етапі відновлювального лікування всі пацієнти з адекватною реакцією освоювали дистанційну ходьбу на 200, 500 та 1000 м та 17 сходинок. Пацієнти були виписані в середньому на ( $14,0 \pm 0,4$ ) доби, при цьому на санаторний етап лікування було скеровано 7 (36,8 %) осіб, які були соціально захищені. Інші хворі були виписані під нагляд лікаря за місцем проживання з відповідними рекомендаціями щодо прийому медикаментозної терапії та розширення рухової активності.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Загальна кількість проведених процедур МСКТ-коронарографії становила 66 у 19 пацієнтів: вихідні дані через 1 міс від розвитку ІМ та повторно в динамічному спостереженні через 1 рік – у 19 пацієнтів, через 2 і 3 роки після перенесеного ІМ – у 14 пацієнтів. При аналізі вихідних даних МСКТ-коронарографії, отриманих через 1 міс після розвитку ІМ у 19 хворих, односудинне ураження діагностовано у 8 пацієнтів, ураження двох судин – також у 8 пацієнтів, ураження трьох судин зі стенозами не менше 50 % – у 3 хворих, що відповідало даним КАГ, проведеної в перші години захворювання.

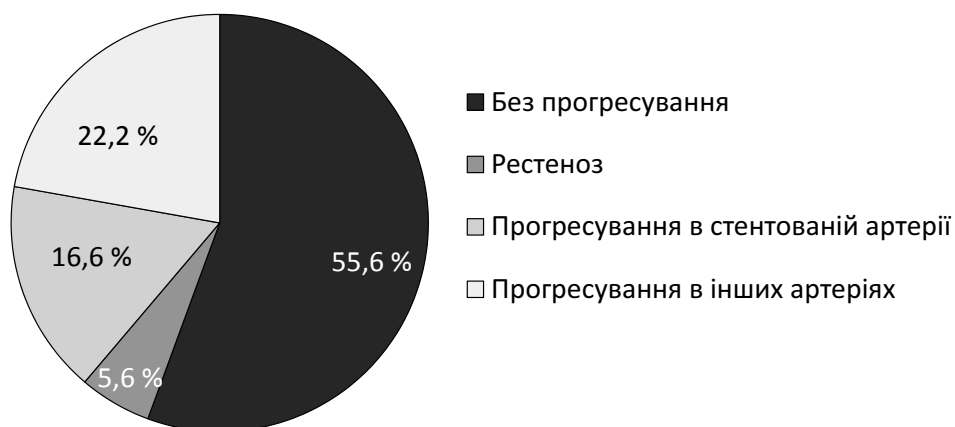


Рис. 1. Динаміка прогресування атеросклеротичних змін за даними МСКТ-коронарографії через рік після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST і стентування коронарних артерій порівняно з даними МСКТ через один місяць від розвитку інфаркту міокарда.

При виконанні повторного дослідження через рік у 11 (57,9 %) пацієнтів із 19 не виявлено ознак рестенозу в ділянці встановленого стента та прогресування атеросклеротичних уражень як в ІЗА, так і в інших артеріях. У 1 (5,6 %) пацієнта при повторному дослідженні виявлено ознаки рестенозу в ділянці стента, що підтвердилося при проведенні повторної КАГ і потребувало проведення повторного інтервенційного втручання. У 3 (16,6 %) хворих через рік при повторному дослідженні спостерігали збільшення атеросклеротичних бляшок на 25 % і більше в стентованій артерії, і у 4 (22 %) пацієнтів – прогресування атеросклеротичних бляшок не в ділянці ІЗА (рис. 1).

Таким чином, через 1 рік після розвитку STEMI та стентування ІЗА у 57,9 % пацієнтів не спостерігали як рестенозу, так і збільшення розмі-

ру стенозів або появи нових атеросклеротичних бляшок.

Через 2 роки після перенесеного ІМ із 14 пацієнтів прогресування атеросклеротичного процесу (порівняно з попереднім дослідженням) у судині, в якій було здійснено стентування, спостерігали в одного (7,2 %) хворого, в інших судинах – у 7 (50 %) хворих. У 6 (42,8 %) із 14 пацієнтів не виявлено ознак рестенозу стента та прогресування атеросклеротичних уражень як в ІЗА, так і в інших артеріях (рис. 2).

Через 3 роки після перенесеного ІМ у 10 (71,4 %) із 14 пацієнтів не виявлено ознак рестенозу стента та прогресування атеросклеротичних уражень як в ІЗА, так і в інших артеріях, порівняно з даними МСКТ при обстеженні через 2 роки. Встановлені стенти в коронарних судинах у всіх 14 хворих функціонували та не мали ознак рестенозу

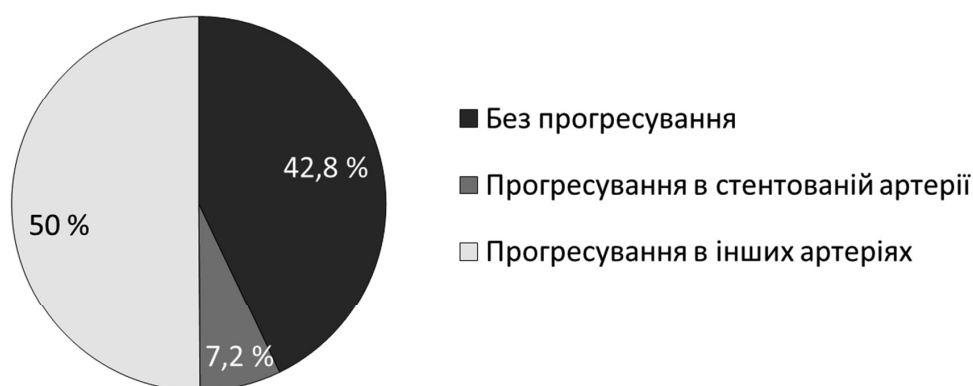


Рис. 2. Динаміка прогресування атеросклеротичних змін за даними МСКТ-коронарографії через 2 роки після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST і стентування коронарних артерій порівняно з попереднім дослідженням через 1 рік.

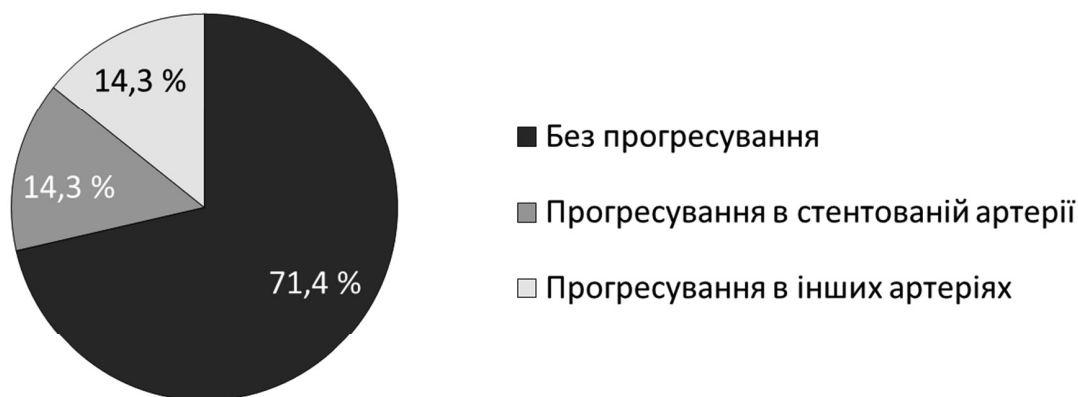


Рис. 3. Динаміка прогресування атеросклеротичних змін за даними МСКТ-коронарографії через 3 роки після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST і стентування коронарних артерій порівняно з попереднім дослідженням через 2 роки.

Таблиця 1

**Результати мультиспіральної комп'ютерної томографії в динаміці трирічного спостереження**

Показник	Через 1 рік (n=19)	Через 2 роки (n=14)	Через 3 роки (n=14)
Без рестенозу та прогресування	11 (57,9 %)	6 (42,9 %)	10 (71,42 %)
Рестеноз стента	1 (5,6 %)	0	0
Прогресування бляшки в стентованій ІЗА	3 (16,6 %)	1 (7,1 %)	2 (14,28 %)
Прогресування бляшки не в зоні стентованої ІЗА	4 (22,2 %)	7 (50 %)	2 (14,28 %)

і тромбозу. Прогресування атеросклеротичного процесу (порівняно з попереднім дослідженням через 2 роки після ІМ) у судині, в якій здійснено стентування, спостерігали у 2 (14,28 %) пацієнтів, в інших судинах – також у 2 (14,28 %) пацієнтів (рис. 3).

Узагальнені результати МСКТ-дослідження представлено в *табл. 1*.

Рестеноз стента відзначено в одному випадку через 1 рік. За весь період спостереження в 6 пацієнтів не зафіксовано прогресування атеросклеротичних уражень. Найчастіше прогресування атеросклеротичних змін реєстрували через 2 роки спостереження і переважно не в ІЗА (*див. табл. 1*).

Для прикладу наводимо клінічний випадок з результатами МСКТ у термін через 1 місяць та через 3 роки після перенесеного ІМ.

**Клінічний випадок.** Пацієнт Ш., 1953 року народження. Діагноз: ІМ із зубцем Q задньої стінки лівого шлуночка (17.11.2014 р.). Ургентна КАГ 17.11.2014 р. Субтотальний стеноз ПКА в середній третині ПКА. Стенози передньої міжшлуночкової гілки ЛКА 75 %. Стентування ПКА (1 BMS). Гіпертонічна хвороба III стадії, підвищення артеріального тиску 2-го ступеня, ризик 4. Серцева недостатність I стадії зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. При залученні в дослідження МСКТ проведено 19.01.2015 р. На МСКТ: ПКА – стент, що функціонує, без ознак рестенозу. Гемодинамічно значущі стенози передньої міжшлуночкової гілки ЛКА більше 50 % (рис. 4). При проведенні повторної МСКТ через 3 роки виявлено стент, що функціонує, в середньому відділі ПКА. Виявлено стеноз проксимального відділу



Рис. 4. Результати МСКТ пацієнта Ш. через місяць після перенесеного інфаркту міокарда (вихідні дані).



Рис. 5. Результати МСКТ пацієнта Ш. через три роки після перенесеного інфаркту міокарда (пояснення в тексті).

Таблиця 2

**Динаміка показників ліпідного складу крові протягом 3 років спостереження в пацієнтів з перенесеним STEMI та стентуванням коронарної артерії залежно від прогресування атеросклеротичного ураження (M±σ)**

Показник	Без прогресування (n=10)	З прогресуванням (n=4)
Загальний холестерин, ммоль/л		
Через 1 міс (n=11)	5,24±1,62	4,76±1,17
Через 1 рік (n=11)	3,24±0,40*	4,04±0,99
Через 3 роки (n=10)	4,05±0,95	4,75 ±0,85
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		
Через 1 міс (n=11)	3,06±1,40	3,11±0,85
Через 1 рік (n=11)	1,73±0,33	2,36±0,82
Через 3 роки (n=10)	2,00±0,45	2,45±0,71

\* – різниця показника статистично значуща порівняно з обстеженням через 1 міс після розвитку ІМ (p<0,05).

ПКА більше 75 % (рис. 5). Ознаки гемодинамічно значущого стенозу в проксимальній третині передньої міжшлуночкової гілки ЛКА більше 75 %, стовбура ЛКА – до 30 %.

Залежно від результатів повторної МСКТ-коронарографії всі хворі були розділені на дві групи: без прогресування атеросклеротичного ураження та рестенозу (10 пацієнтів) та із прогресуванням атеросклеротичного ураження та/або рестенозом стента (4 пацієнти). Проаналізовано показники ліпідного спектра крові в динаміці трирічного спостереження (табл. 2).

У пацієнтів без прогресування атеросклеротичного ураження спостерігали дещо нижчий рівень ХС ЛПНЩ – (1,73±0,33) ммоль/л проти (2,36±0,82) ммоль/л у групі пацієнтів з прогресуванням атеросклерозу при обстеженні через рік (див. табл. 2). Цільових рівнів ХС ЛПНЩ не було досягнуто в обох групах пацієнтів.

Отже, дані МСКТ-коронарографії щодо відсутності прогресування атеросклеротичного ураження асоціювалися на тлі ліпідокоригувальної терапії статинами з дещо нижчими рівнями загального холестерину та ХС ЛПНЩ порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів з прогресуванням атеросклеротичного процесу за даними МСКТ. Враховуючи малу чисельність груп порівняння, статистичну значущість різниці не встанов-

лено, проте спостерігалася тенденція до нижчих рівнів як загального холестерину, так і ХС ЛПНЩ у пацієнтів без прогресування атеросклеротичного ураження.

Отримані результати відповідають даним досліджень інших авторів. Так, S.J. Lehman та співавтори, які спостерігали за 69 пацієнтами протягом 2 років, виявили, що прогресування атеросклеротичних бляшок відбулося у 26 (37,7 %) осіб, жодних змін не зареєстровано у 43 (62,3 %) осіб, регресу атеросклеротичного ураження не зафіксовано в жодного пацієнта [23]. N. Tomizawa та співавтори спостерігали за 317 хворими, досліджуючи, чи може оцінювання за допомогою МСКТ-коронарографії бляшок з високим ризиком і низьким ризиком (кальцинованих) прогнозувати прогресування атеросклерозу та майбутні серцево-судинні події після стентування. Згідно з їх дослідженнями аналіз ліпідного шару і кальцифікації за допомогою МСКТ-коронарографії може передбачити майбутні серцево-судинні події після встановлення стента другого покоління з лікарським покриттям [30]. У метааналізі E.A. Nulten також проводили спостереження за 9592 пацієнтами з ІХС у середньому протягом 20 місяців. Оцінювали здатність МСКТ-коронарографії прогнозувати майбутні серцево-судинні події і смерть. Згідно з цим дослідженням збільшення атеросклеротичної бляшки за даними МСКТ-коронарографії пов'язано зі збільшенням частоти реваскуляризації, розвитку ІМ і смерті [18]. Схожі результати отримали X. Yin та співавтори: у дослідженні тривалістю 727 днів за участю 209 пацієнтів було встановлено, що МСКТ-коронарографія в поєднанні з програмою 4DSTE може поліпшити здатність прогнозувати прогресування коронарного атеросклерозу та ризик великих коронарних подій [33]. Таким чином, МСКТ-коронарографія є перспективним методом для виявлення атеросклеротичного ураження коронарних судин у безсимптомних хворих, оцінки ризику серцево-судинних подій у хворих з ІХС та для спостереження за прогресуванням атеросклеротичного ураження коронарних судин у хворих, які перенесли ІМ.

## ВИСНОВКИ

1. Мультиспіральна комп'ютерна томографія – коронарографія є інформативним методом в оцінюванні функціонального стану стентів та у визначенні прогресування коронарного



атеросклерозу як в інфарктзалежній, так і в інших коронарних артеріях у пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда та стентування коронарних артерій у динаміці трирічного спостереження.

2. Через рік у 11 (57,9 %) із 19 пацієнтів, через 2 роки у 6 (42,9 %) із 14 пацієнтів і через 3 роки у

10 (71,4 %) із 14 пацієнтів не виявлено прогресування атеросклеротичного ураження.

3. Хворі без прогресування атеросклерозу мали дещо нижчі рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності порівняно з пацієнтами, у яких спостерігали прогресування атеросклеротичного ураження коронарних судин.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків – В.Ш., Л.Б., І.М.; збір матеріалу – А.Р., О.П., Н.Т., О.В., Л.К., Ю.Х.; написання статті – Л.Б., О.П.*

## Література

1. Ел Манаа Х.Э., Шекочихин Д.Ю., Шабанова М.С. и др. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в оценке атеросклеротического поражения коронарных артерий // Кардиология.– 2019.– № 59 (2).– С. 24–31. doi: 10.18087/cardio.2019.2.10214.
2. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні // Укр. кардіол. журн.– 2016.– Додаток 3.– С. 5–15.
3. Коваленко В.М., Федьків С.В. Застосування мультиспиральної комп'ютерної томографії в діагностиці ішемічної хвороби серця // Укр. кардіол. журн.– 2007.– № 1.– С. 70–80.
4. Терновой С.К., Насникова И.Ю., Морозов С.П. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий.– М.: Реал Тайм, 2009.– 56 с.
5. Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий.– М.: Атмосфера, 2003.– 141 с.
6. Федьків С.В., Коваленко В.М., Дикан І.М. та ін. Мультиспиральна комп'ютерна томографія: перспективи застосування в сучасній клінічній практиці для діагностики серцево-судинних захворювань // Променева діагностика, променева терапія.– 2008.– № 1.– С. 5–13.
7. Boogers M.J., Broersen A., van Velzen J.E. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33 (8).– P. 1007–1016. doi: 10.1093/eurheartj/ehx465.
8. Borja I., Stefan J., Stefan A. et al. Borja Ibanez 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39, Issue 2.– P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
9. Budoff M.J., Achenbach S., Blumenthal R.S. et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography, a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 1761–1791. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178458.
10. Cho I., Al'Aref S.J., Berger A. et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (11).– P. 934–941. doi: 10.1093/eurheartj/ehx774.
11. Dewey M., Teige F., Schnapauff D. et al. Noninvasive detection of coronary artery stenoses with multislice computed tomography or magnetic resonance imaging // Ann. Intern. Med.– 2006.– Vol. 145.– P. 407–415. doi: 10.7326/0003-4819-145-6-200609190-00004.
12. Díaz-Antón B., Solís J. et al. Diagnostic and prognostic value of coronary computed tomography angiography in patients with severe calcification // J. Cardiovasc. Transl. Res.– 2020. doi: 10.1007/s12265-020-09977-4.
13. Eren E., Yilmaz N., Aydin O. Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis // Cholesterol.– 2013.– Article ID 792090, 10 p. doi: 10.1155/2013/792090.
14. Gao D., Ning N., Guo Y. et al. Computed tomography for detecting coronary artery plaques: a metaanalysis // Atherosclerosis.– 2011.– Vol. 219.– P. 603–609. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.022.
15. Haage J.R., Lanzieri C.F. CT and MR Imaging of the Whole Body.– 4-th ed.– Philadelphia. Morby, 2002.– 1820 p. doi: 10.1016/S0009-9260(03)00312-X.
16. Heseltine T., Murray S.W., Ruzsics B. et al. Latest Advances in Cardiac CT // Eur. Cardiol.– 2020.– Vol. 26.– P. 1–7. doi: 10.15420/ecr.2019.14.2.
17. Hou Z.H., Lu B., Li Z.N. et al. Quantification of atherosclerotic plaque volume in coronary arteries by computed tomographic angiography in subjects with and without diabetes // Chin. Med. J. (Engl).– 2020.– 6. doi: 10.1097/CM9.0000000000000733.
18. Hultén E.A., Carbonaro S., Petrillo S.P. et al. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 57 (10).– P. 1237–1247. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.011.
19. Jason M., Tarkin M.R., Dweck N.R. et al. Imaging

- Atherosclerosis // *Circulation Research*. Originally published.– 2016.– Vol. 118.– P. 750–769. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306247.
20. Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015 // Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; 2016.
  21. Kajinami K., Seki H., Takekoshi N. et al. Coronary calcification and coronary atherosclerosis: site by site comparative morphologic study of electron beam computed tomography and coronary angiography // *Am. Coll. Cardiol.*– 1997.– Vol. 29.– № 7.– P. 1549–1556. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00090-9.
  22. Leber A., Knez A., Becker A. et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 1241–1247. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.059.
  23. Lehman S.J., Schlett C.L., Bamberg F. et al. Assessment of coronary plaque progression in coronary CT angiography using a semi-quantitative score // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2009.– Vol. 2 (11).– P. 1262–1270. doi:10.1016/j.jcmg.2009.07.007.
  24. Neiman A., Vasimahmed L., Omar K. et al. Coronary CT Angiography StatPearls // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020-2019 Aug 29.
  25. Pundziute G., Schuijf J.D. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29 (19).– P. 2373–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehn356.
  26. Ramjattan N., Lala V., Kousa O. et al. Coronary CT Angiography // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.– 29 p.
  27. Rensing B., Vos J., Smits P. et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent // *Eur. Heart J.*– 2001.– Vol. 22.– P. 2125–2130. doi: 10.1053/ehj.2001.2892.
  28. Sandfort V., Lima J.A.C., Bluemke D.A. Noninvasive imaging of atherosclerotic plaque progression: status of coronary CT angiography // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2015.– Vol. 8 (7). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003316.
  29. Smit J.M., van Rosendaal A.R., Mahdiui M. et al. Impact of clinical characteristics and statins on coronary plaque progression by serial computed tomography angiography // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2020.– Vol. 13 (3).– P.009750. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009750.
  30. Tomizawa N., Yamamoto K., Inoh S. et al. High-risk Plaque and Calcification Detected by Coronary CT angiography to predict future cardiovascular events after percutaneous coronary intervention // *Acad. Radiol.*– 2018.– Vol. 25 (4).– P. 486–493. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.039.
  31. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (42).– C. 3232–3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
  32. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31 (8).– P. 943–957. doi: 10.1093/eurheartj/ehp492.
  33. Xiaohua Yin, Rong Xu, Yingchun Wang et al. Implication of coronary CT angiography combined with four-dimensional speckle tracking echocardiography for predicting major adverse cardiac events // *Intern. J. Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 34.– P. 1287–1293. doi: 10.1007/s10554-018-1337-x.
  34. Xu Y., Mintz G.S., Tam A. et al. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT) // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 537–545. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055004.
  35. Yin P., Dou G., Yang X.J. et al. Noninvasive Quantitative Plaque Analysis Identifies Hemodynamically Significant Coronary Arteries Disease // *Thorac. Imaging.*– 2020.– Vol. 12. doi: 10.1097/RTI.0000000000000494.
  36. Yu M., Lu Z., Li W. et al. Coronary plaque characteristics on baseline CT predict the need for late revascularization in symptomatic patients after percutaneous intervention // *Eur. Radiol.*– 2018.– Vol. 28 (8).– P. 3441–3453. doi: 10.1007/s00330-018-5320-7.

**Мультиспиральная компьютерная томография в оценке динамики коронарного атеросклероза: данные трехлетнего наблюдения у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST и стентирование коронарных артерий**

Л.Н. Бабий, В.А. Шумаков, Е.П. Погурельская, А.Ю. Рыбак, И.Э. Малиновская, Ю.О. Хоменко, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина, Л.Ф. Кисилевич

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

**Цель работы** – используя данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) – коронарографии, определить наличие прогрессирования атеросклеротического процесса в коронарных сосудах в динамике трех лет наблюдения у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) и стентирование коронарных артерий.

**Материалы и методы.** Выполнено 66 процедур МСКТ-коронарографии у 19 больных, перенесших STEMI и стентирование коронарных артерий. Все пациенты – мужчины в возрасте 38–66 лет (медиана – 55,6 года, первый – третий квартили – 49–64 года). У 18 (94,0 %) пациентов развился инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q, у 1 (6 %) пациента – ИМ без зубца Q. Через месяц после перенесенного острого ИМ больным было проведено МСКТ сердца с контрастированием коронарных сосудов. Повторное обследование выполняли через 1, 2 и 3 года от развития STEMI. По результатам МСКТ-коронарографии определяли функциональное состояние стентов, а также наличие признаков рестеноза (около 50 % и более) или тромбоза (100 % – окклюзия) в стентированной коронарной артерии и в не инфарктобуловивших артериях. Прогрессированием атеросклеротической бляшки считали ее увеличение более чем на 20 % по сравнению с предыдущим исследованием.

**Результаты и обсуждение.** Через 1 год после ИМ у 11 (57,9 %) из 19 пациентов по данным МСКТ-коронарографии не наблюдали прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий. У 1 (5,6 %) пациента обнаружили рестеноз стента, что подтвердили данные коронарографии. У 7 (36,8 %) пациентов наблюдали прогрессирование атеросклеротического поражения, из них у 3 (16,6 %) – в стентированной артерии, у 4 пациентов – в не инфарктобуловившей артерии. Через 2 года после ИМ по сравнению с обследованием через год у 6 (42,9 %) из 14 не отмечено прогрессирования атеросклероза, а у 7 (50 %) лиц – прогрессирование атеросклеротического поражения в нестентированной артерии, и лишь у 1 из 14 – прогрессирование атеросклероза в стентированной артерии. Через 3 года после развития ИМ у 10 (71,4 %) из 14 больных отсутствовало прогрессирование атеросклероза, и у 4 пациентов было выявлено прогрессирование как в стентированной, так и в других артериях.

**Выводы.** МСКТ-коронарография является информативным методом в оценке функционального состояния стентов и определении прогрессирования коронарного атеросклероза как в инфарктобуловившей артерии, так и в других коронарных артериях у пациентов после перенесенного ИМ и стентирования коронарных артерий в динамике трехлетнего наблюдения. Отсутствие прогрессирования атеросклеротического поражения сопровождалось более низкими уровнями холестерина низкой плотности, по сравнению с пациентами с прогрессированием атеросклероза.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий, мультиспиральная компьютерная томография, прогрессирование коронарного атеросклероза.

**Multislice computed tomography in the evaluation of coronary atherosclerosis dynamics: data three-year observation in patients with myocardial infarction-segment elevation ST and stenting of coronary arteries**

L.M. Babiy, V.O. Shumakov, O.P. Pogurelska, A.Yu. Rybak, I.E. Malynovska, Yu.O. Khomenko, N.M. Tereshchenko, O.V. Voloshina, L.F. Kisilevich

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

**The aim** – to use multislice computed tomography (MSCT)-coronary angiography data to determine the presence of atherosclerotic process progression in coronary vessels in the dynamics of the three-year follow-up period in patients after STEMI and coronary artery stenting.

**Materials and methods.** 66 MSCT-coronary angiography studies were performed in 19 men after primary myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) and coronary artery stenting. All patients were male, ranging in age from 38 to 66 years, with a mean (Me 55.6; (Q1–Q3 (49–64)) years, and 18 of 19 (94.0 %) patients developed Q-MI. 1 patient (6 %) had non-Q-MI. A month after acute MI, patients underwent MSCT of the heart with coronary vascular contrast. Re-examination was performed one, two and three years after the development of STEMI. According to the results of MSCT coronary angiography determined the functional status of stents, as well as the presence or exclusion of signs of restenosis (about 50 % or more) or thrombosis 100 % – occlusion) in the stent coronary artery and in non-infarction-causing arteries. With the progression of atherosclerotic plaque, an increase in atherosclerotic plaque of more than 20 % was taken into account compared to the previous study.

**Results and discussion.** By the end of the first year after MI in 11 of 19 (57.9 %) patients according to MSCT-coronary angiography, no progression of atherosclerotic lesions of the coronary arteries was observed. 1 patient (5.6 %) had stent restenosis, which was confirmed by CAG data. Progression of atherosclerotic lesions was observed in 7 patients (36.8 %), 3 of them (16.6 %) in the stent artery, and in 4 patients in the non-infarction-causing artery. In the second year after myocardial infarction, compared with the annual examination, in 6 of 14 (42.9 %) no progression of atherosclerosis was observed, and in 7 of 14 (50 %) progression of atherosclerotic lesions not in the stent artery, and only in 1 of 14 – progression of atherosclerosis in the stent artery. In the third year after the development of MI, 10 of 14 (71.4 %) had no progression of atherosclerosis, and 4 patients showed progression in both IOA and other arteries.

**Conclusions.** MSCT coronary angiography is an informative method in assessing the functional status of stents and determining the progression of coronary atherosclerosis in the infarct-causing artery and other coronary arteries in patients after MI and coronary artery stenting in the dynamics of three-year follow-up. The lack of progression of atherosclerosis was accompanied by slightly lower levels of low-density lipoprotein cholesterol, compared with patients with progression of atherosclerosis.

**Key words:** myocardial infarction, coronary artery stenting, multislice computed tomography, progression of coronary atherosclerosis.

# Оптимізація лікування стабільної стенокардії: результати дослідження ЕПАСС

О.Г. Несукай

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

**Мета роботи** – оцінити у відкритому клінічному нерандомізованому постмаркетинговому дослідженні ефективність і безпечність препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти в пацієнтів зі стабільною стенокардією.

**Матеріали і методи.** У дослідження ЕПАСС (Ефективність і безпечність Препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти «Антарес» у пацієнтів зі Стабільною Стенокардією) залучено 30 хворих віком у середньому ( $73,1 \pm 1,8$ ) року з діагнозом ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу. Всі хворі додатково до базисної терапії отримували досліджуваний лікарський засіб (ДЛЗ) – «Антарес», розчин для ін'єкцій (АТ «Галичфарм», Україна) – у дозі 50 мг/мл 4 мл розчину внутрішньом'язово двічі на добу в добовій дозі 400 мг протягом 14 діб. Далі хворі приймали таблетки ДЛЗ – «Антарес», таблетки (АТ «Київмедпрепарат», Україна) – по 200 мг тричі на добу в добовій дозі 600 мг: 15 пацієнтів протягом 40 діб і 15 пацієнтів протягом у середньому 70 діб. Хворим проведено клініко-лабораторне обстеження, добове моніторування електрокардіограми із розрахунком частотних і спектральних параметрів варіабельності ритму серця, трансторакальну ехокардіографію, тест із шестихвилинною дистанцією ходьби.

**Результати та обговорення.** Після закінчення курсу лікування всі пацієнти відзначили поліпшення загального стану, зменшення інтенсивності болю і задишки. У всіх пацієнтів дистанція шестихвилинної ходьби статистично значуще збільшилася в середньому на 21,6 %, у жінок – у середньому на 19,8 %, у чоловіків – у середньому на 22,7 %. Серед хворих, у яких тривалість лікування становила в середньому 84 доби, дистанція шестихвилинної ходьби зростала більшою мірою порівняно з такою в групі хворих, що приймали курс лікування протягом 54 діб. При аналізі параметрів варіабельності ритму серця до призначення ДЛЗ виявлено зниження активності симпатичної та парасимпатичної систем регуляції серцевого ритму як у цілому по групі, так і залежно від статі. Після курсу лікування відбулося збільшення загальної потужності спектра і відновлення балансу вегетативної регуляції серця. Протягом усього дослідження ЕПАСС не було випадків дострокового припинення прийому ДЛЗ унаслідок розвитку серйозних побічних реакцій; індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до тіазотної кислоти.

**Висновки.** Результати дослідження ЕПАСС показали антиангінальну ефективність досліджуваного препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти і збільшення толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту з шестихвилинною ходьбою в пацієнтів зі стабільною стенокардією в реальній клінічній практиці, у тому числі в пацієнтів віком понад 79 років. Встановлено збільшення толерантності до фізичного навантаження при тривалості курсу призначення ДЛЗ у середньому упродовж 84 діб порівняно з такою протягом 54 діб. Продемонстровано безпечність ДЛЗ, відсутність побічних ефектів і необхідності його відміни протягом усього періоду дослідження.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія, лікування, морфолінієва сіль тіазотної кислоти.

**І**шемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною захворюваності та смертності населення у всьому світі, причому в країнах з низьким і середнім рівнем доходу спостерігається зростання серцево-судинної смертності [9, 25]. Незважаючи на прогрес у профілактиці й лікуванні серцево-судинних захворювань щодо зменшення ішемії міокарда, включаючи технології ревааскуляризації, приблизно в одній третині пацієнтів зі стабільною ІХС персистує хронічна стенокардія, наявність якої через неоптимальне лікування не тільки впливає на якість життя пацієнтів, а також пов'язане зі збільшенням кількості госпіталізацій та витрат на охорону здоров'я [8, 13, 19].

У пацієнтів з хронічною ІХС оптимальна медикаментозна терапія є ключем до зменшення симптомів, прогресування атеросклерозу і запобігання атеротромботичним подіям, при цьому ревааскуляризація міокарда відіграє важливу роль, але завжди як доповнення до основної медикаментозної терапії [10, 12, 22]. Лікування стабільної стенокардії напруження протягом тривалого часу розглядалося тільки з точки зору поліпшення кардіогемодинаміки і дотепер базується на використанні антиангінальних засобів, патогенетична дія яких спрямована або на зменшення потреби міокарда в кисні, або на збільшення надходження кисню до кардіоміоцита [12]. Із середини 90-х років минулого століття стали накопичуватися дані про недостатню ефективність монотерапії, і сьогодні залишається неясним – чи має комбінована терапія двома антиангінальними препаратами з різними гемодинамічними механізмами дії переваги щодо зменшення кількості клінічних подій перед монотерапією кожним із класів антиангінальних препаратів [12, 22].

На початку 2000-х років уже було добре відомо, що ішемія кардинально порушує енергетичний обмін у кардіоміоцитах, і сформувався поняття метаболічної (кардіоцитопротекторної) терапії в кардіології: лікування, яке шляхом прямого впливу на кардіоміоцит сприяє його виживанню в умовах ішемії (гіпоксії) і не пов'язано з впливом на коронарний кровообіг [15, 24]. Теоретичним обґрунтуванням застосування препаратів, що нормалізують метаболічні порушення, обумовлені ішемією тканин, стала концепція «метаболічного ремоделювання», яка передбачала зміни обміну речовин у міокарді внаслідок дефіциту енергії в клітині, порушення функціонування мітохондрій і перемикання метаболізму на утилізацію вільних жирних кислот; зміни активності внутрішньоклітинних ферментів, іонного гомеостазу кардіоміоцитів; молекулярні зміни кардіоміоцитів з посиленням апоптозу; порушення в системі ядерних транскрипційних чинників, що регулюють експресію різних внутрішньоклітинних білків [26].

Отже, зміни метаболізму мітохондрій кардіоміоцитів при ішемії можуть розглядатися як точка медикаментозної дії, зокрема за допомогою препаратів, здатних безпосередньо впливати на клітинний метаболізм.

Збільшення доказової бази ефективності кардіометаболічних препаратів відображено в останніх європейських рекомендаціях з лікування хронічних коронарних синдромів, де зокрема зазначено, що нікорандил, ранолазин або триметазидин повинні бути розглянуті як препарати 2-ї лінії для зменшення нападів стенокардії і підвищення толерантності до фізичного навантаження в пацієнтів, які не переносять  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів і нітрати пролонгованої дії, мають протипоказання до їх застосування або симптоми, які недостатньо контролюються прийомом цих препаратів. У деяких пацієнтів комбінація  $\beta$ -адреноблокаторів або блокаторів кальцієвих каналів з препаратами 2-ї лінії може бути розглянута як терапія 1-ї лінії за умови недостатнього контролю стенокардії або при непереносимості препаратів 1-ї лінії [12].

До кардіоцитопротекторів із прямою дією, що забезпечують стабілізацію клітинної мембрани, антиоксидантну дію й зменшення потреб у споживанні кисню, належить морфолінієва сіль тіазотної кислоти (МСТК).

На тваринних моделях встановлена здатність МСТК зменшувати на 42 % зону ішемії і некрозу міокарда, доведено, що кардіопротекторний ефект реалізувався через вплив на біоенергетичний обмін ішемізованого міокарда, перешкоджаючи швидкому виснаженню енергетичних ресурсів клітин, що супроводжувалося зростанням рівня ендогенного глікогену й зменшенням рівня жирних кислот [1, 3]. У клінічних дослідженнях при застосуванні МСТК у комбінованій терапії пацієнтів зі стенокардією спостерігалось зменшення частоти й ступеня вираження більових нападів, зниження потреби в нітрогліцерині, підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення порушень ритму серця [2, 4].

**Мета роботи** – оцінити у відкритому клінічному нерандомізованому постмаркетинговому дослідженні ефективність і безпечність препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти в пацієнтів зі стабільною стенокардією.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження ЕПАСС (Ефективність і безпечність Препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти «Антарес» у пацієнтів зі Стабільною Стенокардією) залучено 30 хворих віком 51–85 років (у середньому  $(73,1 \pm 1,8)$  року) з діагнозом

ІХС, стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу (ФК), прогнозовано стабільним станом протягом усього періоду участі в дослідженні, які здатні виконувати умови протоколу і підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Хворі спостерігалися в клініці ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Серед учасників було 11 (37 %) жінок віком у середньому ( $71,9 \pm 3,1$ ) року і 19 (63 %) чоловіків віком у середньому ( $73,8 \pm 2,4$ ) року.

До базисної терапії входило використання  $\beta$ -адреноблокаторів у 23 (77 %) пацієнтів, блокаторів кальцієвих каналів – у 18 (60 %), антитромботичної терапії – у 25 (83 %), інгібіторів ренін-ангіотензинової системи – у 26 (87 %), статинів – у 29 (97 %) пацієнтів. Середньодобова доза  $\beta$ -адреноблокаторів становила 39 % (у жінок – 32 %, у чоловіків – 44 %) від максимальної дози.

Усі хворі додатково до базисної терапії отримували досліджуваний лікарський засіб (ДЛЗ) – препарат морфолінієвої солі тіазотної кислоти «Антарес», розчин для ін'єкцій (АТ «Галичфарм», Україна) – у дозі 50 мг/мл 4 мл розчину внутрішньом'язово двічі на добу в добовій дозі 400 мг протягом 14 днів. Далі хворі приймали таблетки ДЛЗ – «Антарес», таблетки (АТ «Київмедпрепарат», Україна) – по 200 мг тричі на добу в добовій дозі 600 мг: 15 пацієнтів протягом 40 днів і 15 пацієнтів протягом у середньому 70 днів.

Критеріями ефективності ДЛЗ було зменшення кількості нападів стенокардії/задишки, збільшення тривалості фізичного навантаження, збільшення варіабельності ритму серця (ВРС).

Хворі проходили клініко-лабораторне обстеження. Частоту серцевих скорочень визначали за допомогою запису ЕКГ у 12 відведеннях на апараті Heart Screen (Innomed, Угорщина).

Добове моніторування ЕКГ проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A. Для оцінювання ВРС використовували частотні та спектральні параметри ВРС. Серед частотних характеристик аналізували: стандартне відхилення всіх інтервалів RR (SDNN); стандартне відхилення середніх значень інтервалів RR, обчислених за 5-хвилинними проміжками протягом усього запису (SDANN); середньоквадратичну різницю між тривалістю сусідніх інтервалів RR (RMSSD). Спектральні характеристики ВРС: низькочастотна (повільно-хвильова) частина спектра в частотному діапазоні 0,04–0,15 Гц (LF), високочастотна складова в частотному діапазоні 0,15–0,5 Гц (HF) та відношення LF/HF, що характеризувало симпатовагусний баланс.

Усім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому діагностич-

ному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV (Toshiba Medical System Corporation, Японія). У 2D-режимі визначали кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний об'єми лівого шлуночка, фракцію викиду лівого шлуночка вираховували за методом Simpson.

Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовували тест із шестихвилинною дистанцією ходьби. До та після тестування хворим вимірювали пульс, артеріальний тиск та сатурацію кисню в крові. Пацієнт проходив дистанцію з поворотами по розміченому через 1 м коридору у власному темпі, після чого реєстрували пройдену відстань (у метрах) та порівнювали з належним показником дистанції шестихвилинної ходьби, який обчислювали за такими формулами:

для жінок:

$$6ХДХн = 1017 - 6,24 \times IMT - 5,83 \times \text{вік},$$

для чоловіків:

$$6ХДХн = 1140 - 5,61 \times IMT - 6,94 \times \text{вік},$$

де 6ХДХн – належна дистанція 6-хвилинної ходьби, IMT – індекс маси тіла.

Ефективність і безпечність застосування ДЛЗ оцінювали за динамікою скарг пацієнтів та показників, які вивчали, наприкінці дослідження.

Статистичне опрацювання даних виконували за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) і програми Statistica 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m). Для оцінки статистичної значущості відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Ст'юдента. При  $p < 0,05$  відмінності вважали статистично значущими.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На початку терапії ДЛЗ пацієнти описували такі скарги, які виникали або ставали тяжчими при фізичному навантаженні й швидко припинялися за кілька хвилин після зупинки навантаження: типовий стенокардитичний біль відзначили 7 (23,3 %) осіб, атипичний больовий синдром, дискомфорт у ділянці серця – 4 (13,3 %), задишку – 10 (33,4 %), поєднання болю й задишки – 9 (30,0 %). На початку лікування ДЛЗ у 19 (63,3 %) пацієнтів визначали II ФК стенокардії за Канадською класифікацією, у 11 (36,7 %) – III ФК. Тільки 5 (16,7 %) пацієнтів використовували нітроглицерин для усунення нападів стенокардії.

Дослідження, проведені в період з 2015 р., показують, що більшість пацієнтів з ІХС скаржаться на атипичний больовий синдром, тоді як типову стенокардію описують лише 10–15 % пацієнтів з ІХС [12, 20, 23]. Хоча дискомфорт у грудях залишається найчастішою скаргою в пацієнтів із ІХС, у

Таблиця 1

**Клінічна характеристика хворих**

Показник	Усі пацієнти (n=30)	Жінки (n=11)	Чоловіки (n=19)
Перенесений інфаркт міокарда	10 (33,3 %)	1 (9,1 %)	9 (47,4 %)
Стентування/аортокоронарне шунтування	10 (33,3 %)	2 (18,2 %)	8 (42,1 %)
Артеріальна гіпертензія	27 (90,0 %)	10 (90,9 %)	17 (89,5 %)
Цукровий діабет	4 (13,3 %)	2 (18,2 %)	2 (10,5 %)
Фібриляція передсердь	4 (13,3 %)	2 (18,2 %)	2 (10,5 %)

людей похилого віку спостерігається більша частка нетипових скарг на біль у грудях, а також виявив біль у грудній клітці (загальна втома/нездужання, задишка, біль у животі, нудота та блювота або синкопе) [11].

Клінічна характеристика хворих представлена в *табл. 1*. Більшість хворих мали артеріальну гіпертензію, артеріальний тиск належно контролювався і при офісному вимірюванні не перевищував 140/90 мм рт. ст. Третина хворих перенесли інфаркт міокарда і стентування або аортокоронарне шунтування, переважно чоловіки.

Усі пацієнти мали підвищену масу тіла без розбіжностей між показниками ІМТ у жінок і чоловіків. За результатами інструментального і лабораторного досліджень у чоловіків порівняно з жінками відзначені менші величини фракції викиду лівого шлуночка (в середньому на 14 %), що ймовірно обумовлено більшою частотою перенесених інфарктів міокарда, а також кращий контроль рівнів загальної холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької густини (*табл. 2*).

Після закінчення курсу лікування всі пацієнти відзначили поліпшення загального стану, змен-

шення інтенсивності болю і задишки, жоден хворий уже не мав типових нападів стенокардії, у пацієнтів, що приймали нітрогліцерин, повністю зникла потреба в його використанні для усунення нападів. Відбувся «перерозподіл» пацієнтів у бік зменшення ФК: стенокардія III ФК залишилася тільки у 3 (10 %) пацієнтів, у 8 пацієнтів вона перейшла у II ФК, у 5 (16,7 %) – у I ФК.

Поліпшення клінічного стану на тлі лікування обумовило збільшення толерантності до фізичного навантаження. У всіх пацієнтів дистанція шестихвилинної ходьби статистично значуще збільшилася в середньому на 21,6 %, у жінок – у середньому на 19,8 %, у чоловіків – у середньому на 22,7 % (*табл. 3*). На початку лікування дистанція шестихвилинної ходьби в жінок становила 58,3 % від належного показника і збільшилася до 68,1 % наприкінці лікування, у чоловіків – 64,0 і 78,0 % відповідно.

При аналізі толерантності до фізичного навантаження в різних вікових групах у 18 (60 %) хворих віком менше 80 років (середній вік (67,0±2,9) року) після курсу лікування дистанція шестихвилинної ходьби зростала в середньому на 27,3 %, у 12 (40 %) хворих віком 80 років і старших (середній вік (82,3±0,4) року) – у середньому на 15,0 %. Слід відзначити, що серед хворих, у яких тривалість лікування становила в середньому 84 доби, дистанція шестихвилинної ходьби зростала більшою мірою порівняно з такою в групі хворих, що приймали курс лікування протягом 54 днів (відповідно на 27,3 і 18,4 %).

При аналізі параметрів ВРС виявлено зниження активності симпатичної та парасимпатичної систем у регуляції серцевого ритму як у цілому по групі, так і залежно від статі (*табл. 4*). Ці дані збігаються з результатами попередніх досліджень, в яких показано дисбаланс вегетативної регуляції серця в пацієнтів з ІХС [5, 6]. Після курсу лікування величина SDNN статистично значуще збільшилася в середньому на 37,8 %, у жінок – у середньому на 28,8 %, у чоловіків – у середньому на 48 %, у

Таблиця 2

**Вихідні результати лабораторного й інструментального обстеження хворих**

Показник	Усі пацієнти (n=30)	Жінки (n=11)	Чоловіки (n=19)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,5±0,9	29,8±2,1	27,9±1,0
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75±0,24	5,77±0,43	4,07±0,15*
Холестерин ліпопротеїнів низької густини, ммоль/л	2,73±0,25	3,51±0,53	2,23±0,15*
Тригліцериди, ммоль/л	1,40±0,12	1,70±0,23	1,23±0,13
Фракція викиду лівого шлуночка, %	55,4±2,1	60,8±1,5	52,3±3,0
Частота серцевих скорочень за 1 хв <sup>1</sup>	63,4±2,0	67,9±2,8	60,7±2,6

<sup>1</sup> За даними холтеровського моніторингу. \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в жінок (p<0,05).



Таблиця 3

**Дистанція шестихвилинної ходьби (метри) після курсу лікування досліджуваним препаратом морфолінієвої солі тіазотної кислоти в різних групах хворих**

Показник	До лікування	Після лікування
Усі пацієнти	301±9	366±10*
Жінки	303±10	363±12*
Чоловіки	300±10	368±12*
Віком до 80 років	319±11	406±13*
Віком 80 років і старші	279±12	321±16
Тривалість лікування 54 дні	305±11	361±12*
Тривалість лікування в середньому 84 дні	300±9	382±15*

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

що свідчило про збільшення загальної потужності спектра ВРС і відновлення балансу вегетативної регуляції серця.

Хвороби серця дуже часто трапляються в пацієнтів похилого віку і є основною причиною смерті. Зі збільшенням кількості людей похилого віку у всьому світі вони становитимуть більшість пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Сучасні рекомендації з лікування серцево-судинних захворювань базуються переважно на випробуваннях, які або мало залучали пацієнтів похилого віку, або повністю вилучали таких осіб. Лікування хронічної стабільної стенокардії стало обговорюваною темою останніми роками – у зв'язку з даними дослідження COURAGE (спрямованого на вивчення клінічних результатів ревазуляризації та медикаментозної терапії), яке не показало значущої різниці щодо основних серцевих подій між групами, які отримували оптимальну медикаментозну терапію або лікування за допомогою черезшкірного коронарного втручання, доданого до оптимальної медикаментозної терапії [10]. Нині сформувалося розуміння того, що попри бурхливий розвиток технологій з ревазуляризації міокарда, в сучасній стратегії лікування ІХС також повинні використовуватися лікарські препарати, здатні відновити виниклі через порушення перфузії зміни метаболізму міокарда і зберегти життєздатні кардіоміоцити в зоні ішемічного пошкодження. У міру старіння населення світу розробляються найкращі стратегії діагностики й лікування пацієнтів з ІХС, особли-

Таблиця 4

**Показники варіабельності ритму серця до та після лікування досліджуваним препаратом морфолінієвої солі тіазотної кислоти**

Показник	До лікування	Після лікування
<b>Усі пацієнти</b>		
SDANN, мс	108±9	109±7
SDNN, мс	122±6	168±10*
RMSSD, мс	51,1±4,4	47,9±8,6
LF/HF	1,43±0,04	1,57±0,07
<b>Жінки</b>		
SDNN, мс	118±5	152±14*
RMSSD, мс	38,9±6,4	31,3±3,3
LF/HF	1,46±0,07	1,66±0,15
<b>Чоловіки</b>		
SDNN, мс	125±9	185±14*
RMSSD, мс	56,8±5,5	57,4±12,2
LF/HF	1,37±0,02	1,52±0,07

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

во похилого віку [16]. Свого часу L. Оріє визнав, що серце – це більше ніж насос: це орган, який потребує енергії для метаболізму, тож ідеальним у лікуванні ішемії є використання метаболічної терапії [17]. Не впливаючи на коронарну й системну гемодинаміку, метаболічна терапія відтоді забезпечила собі широке застосування і посіла повноправне місце в схемах лікування серцево-судинної патології, ввійшовши в міжнародні рекомендації [12].

Сьогодні відомо, що ІХС пов'язана з оксидативним стресом і процесами вільнорадикального окиснення з утворенням активних форм кисню й інших продуктів окиснення з одночасною інгібіцією антиоксидантних процесів, порушенням окиснення жирних кислот у мітохондріях, що врешті-решт веде до енергетичного дефіциту [7]. Мітохондрії є основним джерелом клітинної енергії серця, що виробляє АТФ через електронно-транспортний ланцюг. При ІХС відбувається пошкодження мітохондрій і загальне зниження їх функції та виробництва енергії [7]. Основні цитопротекторні ефекти метаболічної терапії спрямовані на стабілізацію клітинної мембрани, антиоксидантну дію й зменшення потреб у споживанні кисню.

Дослідження ЕПАСС проводилося в реальній клінічній практиці у 30 хворих з діагнозом ІХС, стабільна стенокардія напруження II–III ФК. Здатність ДЛЗ у хворих зі стабільною стенокардією поліпшувати клінічний стан, зменшувати напади стенокардії і задишки, збільшувати толерантність до фізичного навантаження обумовлена його протиішемною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та імуномодулювальною дією.

МСТК є потужним антиоксидантом. Впливаючи на енергетичні процеси міокарда, вона зменшує потребу міокарда в кисні й запобігає виникненню ішемії в умовах його дефіциту, стабілізує мембрану кардіоміоцитів, має виражену анаболічну активність. За умов гіперперфузії міокарда МСТК ефективно вирівнює дисбаланс у системі аденінових нуклеотидів АТФ – АДФ – АМФ, запобігає швидкому виснаженню енергетичних ресурсів клітин та переходу їх метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях окиснення глюкози [1, 3].

Вплив ДЛЗ реалізується за рахунок посилення компенсаторної активації анаеробного гліколізу й активації процесів окиснення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ. Наявність у структурі молекули тіазотної кислоти тіолу сірки, для якої характерні окисно-відновні властивості, та третинного азоту, який зв'язує надлишок іонів водню, приводить до активації антиоксидантної системи. Вплив МСТК приводить до гальмування процесів окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, зниження чутливості міокарда до катехоламінів, запобігання прогресив-

ному пригніченню скоротливої функції серця, стабілізації і зменшення відповідно зони некрозу та ішемії міокарда.

Протягом усього дослідження ЕПАСС не було дострокового припинення прийому ДЛЗ унаслідок розвитку серйозних побічних реакцій; індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до тіазотної кислоти; дострокового припинення терапії ДЛЗ унаслідок рішення пацієнта припинити участь у дослідженні (відкликання інформованої згоди на участь у дослідженні) з причини серйозної побічної реакції чи явища.

## ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження ЕПАСС показали антиангінальну ефективність досліджуваного препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти і збільшення толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту із шестихвилинною ходьбою в пацієнтів зі стабільною стенокардією в реальній клінічній практиці, зокрема в пацієнтів віком понад 79 років.

2. Встановлено збільшення толерантності до фізичного навантаження при тривалості курсу призначення досліджуваного препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти в середньому протягом 84 діб порівняно з такою протягом 54 діб.

3. Продемонстровано безпечність досліджуваного препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти, відсутність побічних ефектів і необхідності його відміни протягом усього періоду дослідження.

*Дослідження проведено за підтримки корпорації «Артеріум».*

## Література

1. Беленичев И.Ф., Визир В.А., Мамчур В.И., Курята А.В. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств // Запорожский мед. журн.– 2019.– № 211 (112).– С. 118–128. doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155856
2. Дзяк Г.В., Курята А.В., Коваленко В.Н. и др. Эффективность терапии с использованием тиотриазолина в лечении пациентов ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК // Запорожский мед. журнал.– 2010.– № 12 (5).– С. 32–35.
3. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение.– Запорожье, 2005. – 160 с.
4. Савченко М.А., Ярмолович В.В., Власенкова Е.С., Борис М.А. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспектив // Медицинские новости.– 2013.– № 9.– С. 69–74.
5. Тавкаева Д.Р., Маянская С.Д. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов со стабильной стенокардией и эпизодами безболевого ишемии миокарда // Практическая медицина.– 2015.– № 3 (88).– С. 40–45.
6. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И., Беляев В.А. Клиническая оценка показателей вариабельности ритма сердца у больных с различными формами ишемической болезни сердца // Вестник аритмологии.– 1999.– № 12.– С. 20–25.
7. Ait-Aissa K., Blaszk S.C., Beutner G. et al. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation defect in the Heart of Subjects with Coronary Artery Disease // Sci Rep.– 2019.– Vol. 9 (1).– P. 7623. doi: 10.1038/s41598-019-43761-y.

8. Arnold S.V., Grodzinsky A., Gosch K.L. et al. Predictors of physician under-recognition of angina in outpatients with stable coronary artery disease // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*– 2016.– Vol. 9.– P. 554–559. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002781.
9. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.*– 2017.– Vol. 135 (10).– P. e146–e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
10. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *New Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 356.– P. 1503–1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829.
11. Crea F. Doctor, I feel microvascular chest pain // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (34).– P. 3219–3221. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa050.
12. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (3).– P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
13. Kureshi F., Shafiq A., Arnold S.V. et al. The prevalence and management of angina among patients with chronic coronary artery disease across US outpatient cardiology practices: insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study // *Clin. Cardiol.*– 2017.– Vol. 40 (1).– P. 6–10. doi: 10.1002/clc.22628.
14. Madhavan M.B., Gersh B.J., Alexander K.P. et al. Coronary Artery Disease in Patients  $\geq 80$  Years of Age // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 71.– P. 2015–2040. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.068.
15. Marzilli M. Angina «persistente»: l'approccio metabolico può essere una risposta adeguata? [«Persistent» angina: rationale for a metabolic approach] // *Ital. Heart J.*– 2004.– Vol. 5 (Suppl. 2).– P. 37S–41S.
16. North B.J., Sinclair D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease // *Circ. Res.*– 2012.– Vol. 110.– P. 1097–1108. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.
17. Opie L.H. Cardiac metabolism in ischemic heart disease // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*– 1999.– Vol. 92 (12).– P. 1755–1760.
18. Paneni F., Diaz Cañestro C., Libby P. et al. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2017.– Vol. 69 (15).– P. 1952–1967. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.064.
19. Qintar M., Spertus J.A., Gosch K.L. et al. Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease // *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.*– 2016.– Vol. 2 (3).– P. 208–214. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw016.
20. Reeh J., Therning C.B., Heitmann M. et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina // *Eur. Heart J.*– 2019.– Vol. 40 (18).– P. 1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
21. Rich M.W., Chyun D.A., Skolnick A.H. et al.; American Heart Association Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council; American College of Cardiology; and American Geriatrics Society. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society // *Circulation.*– 2016.– Vol. 133 (21).– P. 2103–2122. doi: 10.1161/CIR.0000000000000380.
22. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug Therapy for Stable Angina Pectoris // *Drugs.*– 2017.– Vol. 77 (3).– P. 265–284. doi: 10.1007/s40265-017-0691-7.
23. SCOT-HEART Investigators, Newby D.E., Adamson P.D., Berry C. et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction // *Engl. J. Med.*– 2018.– Vol. 379 (10).– P. 924–933. doi: 10.1056/NEJMoa1805971.
24. Shemarova I.V., Nesterov V., Korotkov S.M., Sylkin Yu.A. Evolutionary Aspects of Cardioprotection // *J. Evol. Biochem. Phys.*– 2018.– Vol. 54 (1).– P. 8–21. doi: 10.1134/S0022093018010027.
25. Timmis A., Townsend N., Gale C.P. et al. European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41(1).– P. 12–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.
26. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J. et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? // *Cardiovascular. Research.*– 2004.– Vol. 62 (2).– P. 218–226. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.014.

## Оптимизация лечения стабильной стенокардии: результаты исследования ЭПАСС

Е.Г. Несукай

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

**Цель работы** – оценить в открытом клиническом нерандомизированном постмаркетинговом исследовании эффективность и безопасность препарата морфолиниевой соли тиазотной кислоты у пациентов со стабильной стенокардией.

**Материалы и методы.** В исследование ЭПАСС (Эффективность и безопасность Препарата морфолиниевой соли тиазотной кислоты «Антарес» у пациентов со Стабильной Стенокардией) включено 30 больных в возрасте в среднем ( $73,1 \pm 1,8$ ) года с диагнозом ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса. Все больные дополнительно к базисной терапии получали исследуемое лекарственное средство (ИЛС) – «Антарес», раствор для инъекций (АО «Галичфарм», Украина) – в дозе 50 мг/мл 4 мл раствора внутримышечно 2 раза в сутки в суточной дозе 400 мг в течение 14 суток. Далее больные принимали таблетки ИЛС – «Антарес», таблетки (АО «Киевмедпрепарат», Украина) – по 200 мг три раза в сутки в суточной дозе 600 мг: 15 пациентов в течение 40 суток и 15 пациентов в течение в среднем 70 суток. Больным проведены клинико-лабораторное обследование, суточное мониторирование электрокардиограммы с расчетом частотных и спектральных параметров variability ритма сердца, трансторакальная эхокардиография, тест с шестиминутной дистанцией ходьбы.

**Результаты и обсуждение.** После окончания курса лечения все пациенты отметили улучшение общего состояния, уменьшение интенсивности болей и одышки. У всех пациентов дистанция шестиминутной ходьбы статистически значимо увеличилась в среднем на 21,6 %, у женщин – в среднем на 19,8 %, у мужчин – в среднем на 22,7 %. Среди больных, у которых продолжительность лечения составляла в среднем 84 суток, дистанция шестиминутной ходьбы увеличивалась в большей степени по сравнению с таковой в группе больных, которые принимали лечение в течение 54 суток. При анализе параметров variability ритма сердца до назначения ИЛС выявлено снижение активности симпатической и парасимпатической систем регуляции сердечного ритма как в целом по группе, так и в зависимости от пола. После курса лечения наблюдали увеличение общей мощности спектра и восстановление баланса вегетативной регуляции сердца. В течение всего исследования ЭПАСС не было досрочного прекращения приема ИЛС вследствие развития серьезных побочных реакций; индивидуальной непереносимости или повышенной индивидуальной чувствительности к тиазотной кислоте.

**Выводы.** Результаты исследования ЭПАСС показали антиангинальную эффективность исследуемого препарата морфолиниевой соли тиазотной кислоты и увеличение толерантности к физической нагрузке по тесту с шестиминутной ходьбой у пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике, в том числе у пациентов в возрасте старше 79 лет. Установлено увеличение толерантности к физической нагрузке при продолжительности курса назначения ИЛС в среднем 84 суток по сравнению с таковой в течение 54 суток. Продемонстрирована безопасность ИЛС, отсутствие побочных эффектов и необходимости его отмены в течение всего периода исследования.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, лечение, морфолиниевая соль тиазотной кислоты.

## Optimization of stable angina treatment: the results of the EPASS study

E.G. Nesukay

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

**The aim** – to evaluate the efficacy and safety of preparation of morpholinium salt of thiazotic acid in patients with stable angina in an open-label clinical non-randomized post-marketing study.

**Materials and methods.** The study EPASS included 30 patients aged an average of (73.1±1.8) years with a diagnosis of coronary heart disease, stable angina pectoris, functional class II–III. All patients in addition to the basic therapy received the study drug (SD) – Antares, solution for injection («Галичфарм», Ukraine) – at a dose of 50 mg/ml 4 ml of solution intramuscularly 2 times a day at a daily dose of 400 mg for 14 days. Then the patients took SD tablets – Antares, tablets («Київмедпрепарат», Ukraine) – 200 mg three times a day at a daily dose of 600 mg: 15 patients for 40 days and 15 patients for an average of 70 days. Patients underwent clinical and laboratory examination, daily monitoring of the electrocardiogram with calculation of frequent and spectral parameters of heart rate variability (HRV), transthoracic echocardiography, test with a 6-minute walking distance (6MWD).

**Results and discussion.** At the end of the course of treatment, all patients noted an improvement in general condition, a decrease in the intensity of pain and shortness of breath. In all patients, the walking distance increased significantly by an average of 21.6 %, in women – by an average of 19.8 %, in men – by an average of 22.7 %. Among patients with a median duration of treatment of 84 days, walking distance increased to a greater extent compared with that in the group of patients who received treatment for 54 days. The analysis of HRV parameters before the appointment of SD revealed a decrease in the activity of both the sympathetic and parasympathetic systems in the regulation of heart rate as a whole by group and depending on gender. After the course of treatment there was an increase in the total power of the spectrum and the restoration of the balance of autonomic regulation of the heart. Throughout the EPASS study, there was no early discontinuation of SD due to the development of serious adverse reactions; individual intolerance or hypersensitivity to thiazotic acid.

**Conclusions.** The results of the EPASS study showed the antianginal efficacy of SD and increased exercise tolerance by the 6MWD test in patients with stable angina in real clinical practice, including in patients older than 79 years. An increase in exercise tolerance with the duration of the course of SD on average 84 days compared with that for 54 days was established. Demonstrated the safety of SD, the absence of side effects and the need to cancel it throughout the study period.

**Key words:** ischemic heart disease, stable angina pectoris, treatment, morpholinium salt of thiazotic acid.

# Клініко-функціональна характеристика госпіталізованих хворих із серцевою недостатністю у повсякденній клінічній практиці

В.Й. Целуйко<sup>1</sup>, А.О. Лук'яненко<sup>2</sup>, Л.М. Яковлева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup> НКП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради

**Мета роботи** – представити клініко-функціональну характеристику хворих із серцевою недостатністю (СН), які перебувають на стаціонарному лікуванні в кардіологічній клініці.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано 150 історій хвороби пацієнтів, які послідовно були госпіталізовані до НКП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради за період з 01.08.2019 р. до 04.09.2019 р. Для подальшого аналізу відібрали 124 (80,6 %) пацієнтів, які мали в діагнозі СН.

**Результати та обговорення.** У 89 (71,8 %) обстежених зафіксовано СН ІІА стадії, у 18 (14,5 %) – ІІБ стадії і у 17 (13,7 %) – І стадії. Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) менше 40 % мали 23 (18,5 %) пацієнти, збережену ФВЛШ – 101 (81,5 %) хворий. Серед обстежених було 73 (58,9 %) чоловіки та 51 (41,1 %) жінка. Жінки за віком були статистично значуще старші, ніж чоловіки, у них частіше спостерігалася гіпертонічна хвороба ІІ стадії, тоді як у чоловіків – ІІІ стадії. У жінок переважала СН зі збереженою ФВЛШ.

**Висновки.** Серед госпіталізованих осіб із СН переважають хворі зі збереженою ФВЛШ, що може бути пов'язано з гіпердіагностикою СН за відсутності визначення рівня передсердного натрійуретичного пептиду. У групі хворих із СН зі збереженою ФВЛШ 19,8 % осіб мають ФВЛШ у проміжному діапазоні (40–49 %), а у 20,8 % ФВЛШ становила понад 62 %. Найпоширенішими захворюваннями в пацієнтів із СН зі збереженою ФВЛШ є гіпертонічна хвороба (88,1 %), ішемічна хвороба серця (77,2 %), а також фібриляція передсердь (29,4 %).

**Ключові слова:** серцева недостатність, ехокардіографія, збережена фракція викиду лівого шлуночка, знижена фракція викиду лівого шлуночка.

Серцева недостатність (СН) – клінічний синдром, який характеризується типовими симптомами, такими як задишка, слабкість, втомлюваність, і може виявлятися певними об'єктивними ознаками, наприклад, підвищенням тиску в яремних венах, хрипами в легенях, периферійними набряками. Ця симптоматика зумовлена морфологічними та/або функціональними змінами серця, які призводять до зниження серцевого викиду та/або підвищення внутрішньосерцевого тиску у спокої чи при навантаженні [1]. Причинами розвитку СН є порушення скоротливої здатності шлуночків та/або діастолічного розслаблен-

ня міокарда. Саме на цьому принципі ґрунтується класифікація СН [1, 8, 12]. Слід зазначити, що критерії варіантів СН дещо відрізняються в українських і зарубіжних рекомендаціях. Проте спільними є ознаки, які визначають СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) – менше 40 %. За умови доступності ехокардіографічного обстеження великих проблем із підтвердженням цього варіанта СН не виникає. Складнішою є об'єктивізація СН у хворих зі збереженою ФВЛШ. Згідно із сучасними рекомендаціями, верифікація цього діагнозу можлива за наявності клінічних виявів СН, у разі визначення

збільшеного рівня передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП), виявлення структурних змін серця, а саме гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та/або збільшення розміру лівого передсердя, або порушення діастолічної функції при дослідженні трансмітрального кровотоку [8]. Найбільші труднощі при верифікації діагнозу СН зі збереженою ФВЛШ, насамперед, пов'язані з недостатнім використанням як маркера рівня ПНУП в Україні, що в реальній клінічній практиці призводить до гіпердіагностики цього варіанта СН. Про це свідчать результати зіставлення статистичних даних в Україні з даними країн Європи а також результати міжнародних реєстрів серцево-судинних захворювань, в яких брала участь Україна [4, 10, 11].

**Мета роботи** – представити клініко-функціональну характеристику хворих із серцевою недостатністю, які перебувають на стаціонарному лікуванні в кардіологічній клініці.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

До складу НКП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради входять 6 кардіологічних відділень, у яких протягом року лікуються понад 10 тис. хворих із серцево-судинними захворюваннями, зокрема із СН. Для отримання об'єктивної картини щодо характеристики хворих із СН було проведено аналіз 150 історій хвороби пацієнтів, які послідовно були госпіталізовані до клініки за період з 01.08.2019 р. до 04.09.2019 р.

Серед госпіталізованих було 67 (44,7 %) жінок та 83 (55,3 %) чоловіки віком 21–86 років (у середньому  $(61,38 \pm 13,34)$  року). Гіпертонічна хвороба (ГХ) була найбільш поширеною нозологічною формою, її мали 130 (86,6 %) пацієнтів. Серед хворих з ГХ переважали пацієнти з ускладненим перебігом захворювання – ГХ III стадії (49,3 %). У 76,0 % пацієнтів зафіксовано ішемічну хворобу серця (ІХС), у 3 (2,0 %) – гіпертрофічну кардіоміопатію (ГКМП) та ще у 3 (2,0 %) – дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) (табл. 1).

Серед факторів ризику розвитку СН досить часто траплялися цукровий діабет (ЦД) та фібриляція передсердь (ФП) – відповідно у 18,0 та 27,3 % осіб.

У 124 (80,6 %) пацієнтів, відібраних для подальшого аналізу, в діагнозі зафіксовано СН. Досить складно оцінювати ці дані з точки зору достовірності верифікації діагнозу, оскільки визначення основного біохімічного маркера СН – ПНУП, на жаль, не є рутинною методикою в реальній клінічній практиці. Порівняти наші результати із зарубіжними немає можливості, оскільки в доступній літературі ми не знайшли від-

Таблиця 1

### Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	Кількість пацієнтів
Чоловіки	83 (55,3 %)
Жінки	67 (44,7 %)
СН	
I стадії	17 (11,3 %)
IIA стадії	89 (59,3 %)
IIB стадії	18 (12,0 %)
ІХС	114 (76,0 %)
ГХ	
I стадії	2 (1,3 %)
II стадії	54 (36,0 %)
III стадії	74 (49,3 %)
ДКМП	3 (2,0 %)
ГКМП	3 (2,0 %)
ЦД	27 (18,0 %)
ФП	41 (27,3 %)
Ожиріння	6 (4,0 %)

повідних даних. У Берлінському реєстрі, присвяченому ФП, частота виявлення СН була дещо нижчою [6]. Проте проводити такі порівняння некоректно, оскільки це інша категорія хворих.

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 13.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки були представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \sigma$ ). Статистичну значущість результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йейтса для малих вибірок. Для усіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених 124 хворих із СН переважали пацієнти із СН IIA стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка – 89 (71,8 %), хворих із СН I стадії було 17 (13,7 %), із СН IIB стадії – 18 (14,5 %). СН III стадії не виявлено в жодного пацієнта.

Таблиця 2

**Клінічна характеристика обстежених хворих залежно від варіанта серцевої недостатності**

Показник	ФВЛШ < 40 % (n=23)	ФВЛШ ≥ 40 % (n=101)
Середній вік, роки (M±σ)	59,43±9,18	61,38±14,41
СН		
I стадії	2 (8,7 %)	3 (3,0 %)
IIA стадії	14 (60,9 %)	96 (95,0 %)**
IIB стадії	7 (30,4 %)	2 (2,0 %)**
ІХС	18 (78,3 %)	78 (77,2 %)
ГХ		
I стадії	0	1 (0,99 %)
II стадії	5 (21,7 %)	35 (34,7 %)
III стадії	13 (56,5 %)	53 (52,5 %)
ДКМП	3 (13 %)	0*
ГКМП	1 (4,3 %)	2 (1,98 %)
ЦД	3 (13 %)	22 (21,8 %)
ФП	8 (34,8 %)	23 (22,8 %)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з ФВЛШ < 40 %: \* p<0,01; \*\* p=0,0001.

Згідно з рекомендаціями Української асоціації фахівців із серцевої недостатності залежно від значення показника ФВЛШ пацієнти були розподілені відповідно до варіантів СН: зі зниженою ФВЛШ (ФВЛШ менше 40 %) та зі збереженою ФВЛШ. Серед обстежених нами хворих переважали пацієнти із СН зі збереженою ФВЛШ – 101 (81,4 %) пацієнт. Це більше, ніж у сучасних реєстрах хворих із СН [3, 4], що може бути пов'язано як з особливостями вибірки, так і з гіпердіагностикою за умови відсутності верифікації цього варіанта СН за допомогою ПНУП. Було б помилкою стверджувати, що в цілому серед хворих із СН зі збереженою ФВЛШ переважають саме пацієнти з ІХС. Можливо, це пов'язано з тим, що до нашого аналізу ввійшли хворі, які перебували на стаціонарному лікуванні, тобто були більш тяжкими порівняно з пацієнтами, які лікуються амбулаторно. У *табл. 2* наведено порівняльний аналіз груп хворих залежно від варіанта СН.

Групи обстежених хворих з різними варіантами СН відрізнялися за ступенем вираження клінічних виявів СН: СН IIB стадії статистично значуще частіше реєстрували у хворих зі зниженою ФВЛШ (p=0,0001), а СН IIA стадії – у хворих зі збереженою ФВЛШ (p=0,0001). За іншими клініко-анамнестичними показниками групи хворих з різними варіантами СН були порівнянними.

Згідно з даними ехокардіографії серед хворих із СН зі збереженою ФВЛШ у 20 (19,8 %) осіб виявлено ФВЛШ у межах 40–49 %, а отже, за рекомендаціями Європейської асоціації фахівців із серцевої недостатності, вони належать до пацієнтів із проміжним діапазоном ФВЛШ [8].

У 2019 р. були оприлюднені результати дослідження PARAGON-HF, в якому доведено позитивний вплив сакубітрілу/валсартану на прогноз у хворих із СН та ФВЛШ менше 57 % [9]. У нашому дослідженні таке значення показника ФВЛШ зафіксовано у 76 (75,2 %) хворих зі збереженою ФВЛШ. ФВЛШ понад 62 % виявлено у 21 (20,8 %) пацієнта, серед них були хворі з ГКМП.

Клініко-анамнестичну характеристику хворих із СН залежно від статі наведено в *табл. 3*.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що жінки із СН за віком були статистично значуще старші, ніж чоловіки (p=0,01). У жінок із СН частіше реєстрували ГХ II стадії (p=0,01), тоді як у чоловіків – III стадії (p=0,001).

Найбільш виразні відмінності зареєстровано щодо варіанта СН – у жінок переважала СН зі збереженою ФВЛШ (*табл. 4*). Цю закономірність встановлено в багатьох дослідженнях та реєстрах із СН [3, 7]. Статеві відмінності щодо варіанта СН зі збереженою ФВЛШ пов'язують з особливостями дії статевих гормонів на симпатoadреналову та

Таблиця 3

**Клініко-анамнестична характеристика хворих із серцевою недостатністю залежно від статі**

Показник	Чоловіки (n=73)	Жінки (n=51)
Середній вік, М±σ (роки)	58,94±11,88	64,37±14,47*
СН		
I стадії	8 (11 %)	9 (17,6 %)
IIA стадії	53 (72,6 %)	36 (70,6 %)
IIB стадії	12 (16,4 %)	6 (11,6 %)
IXС	53 (72,6 %)	43 (84,3 %)
ГХ		
I стадії	0	1 (2 %)
II стадії	17 (23,3 %)	23 (45,1 %)*
III стадії	30 (41,1 %)	36 (70,6 %)**
ДКМП	3 (4,1 %)	0
ГКМП	2 (2,8 %)	1 (2,2 %)
ЦД	12 (16,4 %)	13 (25,5 %)
ФП	16 (21,9 %)	15 (29,4 %)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків: \* p<0,01; \*\* p=0,0001.

Таблиця 4

**Фракція викиду лівого шлуночка за даними ехокардіографії залежно від статі пацієнтів**

ФВЛШ	Чоловіки (n=73)	Жінки (n=51)
< 40 %	21 (28,8 %)	2 (3,9 %)**
40–49 %	12 (16,4 %)	8 (15,7 %)
50–57 %	16 (21,9 %)	16 (31,4 %)
58–62 %	17 (23,3 %)	11 (21,6 %)
> 62 %	7 (9,6 %)	14 (27,5 %)*

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків: \* p<0,01; \*\* p<0,0001.

ренін-ангіотензин-альдостеронову (РААС) системи в жінок, відмінностями патогенетичних механізмів ремоделювання лівого шлуночка [2].

Аби оцінити відповідність лікування хворих на СН щодо сучасних рекомендацій у повсякденній клінічній практиці, ми провели аналіз медикаментозної терапії згідно з листами призначення. У цілому β-адреноблокатори були призначені 111 (89,5 %) хворим, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або сартани – 88 (71,0 %), сакубітрин/валсартан – 11 (8,9 %), антагоністи мінералокортикоїдів – 35 (28,2 %). За наявності ознак

затримки рідини до схеми лікування були залучені діуретики, які отримували 67 (54,0 %) хворих.

Враховуючи, що існують відмінності в рекомендаціях щодо лікування хворих із СН зі збереженою та зниженою ФВ, ми проаналізували призначену терапію залежно від стану систолічної функції.

Так, у групі хворих зі зниженою ФВЛШ β-адреноблокатори отримували 19 (82,6 %) хворих, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або сартани – 10 (43,5 %), сакубітрин/валсартан – 10 (43,5 %), антагоністи мінералокор-



тикоїдів – 9 (39,1 %), що несуттєво відрізняється від даних реєстру CHAMP-HF [5]. Відсутність у терапії 3 (13,0 %) хворих із СН зі зниженою ФВЛШ блокаторів РААС була пов'язана з наявністю протипоказань, зокрема гіпотензії.

Терапія хворих із СН зі збереженою ФВЛШ, насамперед, була спрямована на лікування основного захворювання і була досить різноманітною. Враховуючи, що велику частку серед цих пацієнтів становили особи з артеріальною гіпертензією, то поряд з  $\beta$ -адреноблокаторами і блокаторами РААС були призначені антагоністи кальцію та діуретики.

## ВИСНОВКИ

1. Результати аналізу історій хвороби пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні, свідчать про те, що серед осіб із серцевою недостатністю переважають хворі зі збереженою фракцією

викиду лівого шлуночка (81,4 %), що може бути пов'язано з гіпердіагностикою серцевої недостатності за відсутності визначення рівня передсердного натрійуретичного пептиду.

2. Встановлені статеві відмінності щодо варіантів серцевої недостатності – у жінок значно частіше, ніж у чоловіків, діагностують серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

3. Група хворих із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка є гетерогенною: у 19,8 % пацієнтів фракція викиду лівого шлуночка відповідає проміжному діапазону (40–49 %), а 20,8 % мають фракцію викиду понад 62 %.

4. Найпоширенішими захворюваннями в пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду є гіпертонічна хвороба (88,1 %), ішемічна хвороба серця (77,2 %), при цьому 29,4 % осіб мали фібриляцію передсердь.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, критичний огляд матеріалу щодо змісту, редагування тексту – В.Ц.; огляд літератури, збір матеріалу, написання статті – А.Л., Л.Я.*

## Література

1. Рекомендації асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) // Укр. кардіол. журн.– 2018.– Т. 25, № 3.– С.11–59.
2. Bhupathy P., Haines C.D., Leinwand L.A. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women // *Womens Health (Lond.)*– 2010.– Vol. 6 (1).– P. 77–95. doi: 10.2217/whe.09.80.
3. Daubert M.A., Douglas P.S. Primary Prevention of Heart Failure in Women // *JACC Hear Fail.*– 2019.– Vol. 7 (3).– P. 182–191. doi: 10.1016/j.jchf.2019.01.011.
4. Dewan P., Rorth R., Jhund P.S. et al. Differential impact of heart failure with reduced ejection fraction on men and women // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2019.– Vol. 73 (1).– P. 29–40. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.081.
5. Greene S.J., Butler J., Albert N.M. et al. Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 72 (4).– P. 351–366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
6. Haessler K.G., Tütüncü S., Kunze C. et al. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: design and baseline data of the prospective multicentre Berlin Atrial Fibrillation Registry // *Europace.*– 2019.– Vol. 21 (11).– P. 1621–1632. doi: 10.1093/europace/euz199.
7. Lam C.S.P., Arnott C., Beale A.L. et al. Sex differences in heart failure // *Eur. Heart J.*– 2019.– Vol. 40 (47).– P. 3859–3868. doi: 10.1093/eurheartj/ehz835.
8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18 (8).– P. 891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.
9. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S. et al.; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction // *New Engl. J. Med.*– 2019.– Vol. 381 (17).– P. 1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
10. Tiller D., Russ M., Greiser K.H. et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population – the CARLA study // *PLoS One.*– 2013.– Vol. 8(3).– P. e59225. doi: 10.1371/journal.pone.0059225.
11. Van Riet E.E.S., Hoes A.W., Wagenaar K.P. et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18 (3).– P. 242–252. doi: 10.1002/ejhf.483.
12. 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 // *JACC.*– 2017.– Vol. 70 (6).– P. 776–803. doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025.

## Клинико-функциональная характеристика госпитализированных больных с сердечной недостаточностью в повседневной клинической практике

В.И. Целуйко<sup>1</sup>, А.О. Лукьяненко<sup>2</sup>, Л.Н. Яковлева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup> НКП «Городская клиническая больница № 8» Харьковского городского совета

**Цель работы** – представить клинико-функциональную характеристику больных с сердечной недостаточностью (СН), которые находятся на стационарном лечении в кардиологической клинике.

**Материалы и методы.** Проанализированы 150 историй болезни пациентов, которые последовательно были госпитализированы в НКП «Городская клиническая больница № 8» Харьковского городского совета за период с 01.08.2019 г. по 04.09.2019 г. У 124 (80,6 %) пациентов, которые были отобраны для дальнейшего анализа, в диагнозе отмечена СН.

**Результаты и обсуждение.** Среди обследованных у 89 (71,8 %) больных диагностирована СН IIA стадии, у 18 (14,5 %) – СН IIB стадии и у 17 (13,7 %) – СН I стадии. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 40 % была выявлена у 23 (18,5 %) пациентов, сохраненная ФВЛЖ – у 101 (81,5 %). Среди пациентов с СН было 73 (58,9 %) мужчины и 51 (41,1 %) женщина. Женщины были статистически значимо старше, чем мужчины. У них чаще диагностировали гипертоническую болезнь II стадии, тогда как у мужчин – III стадии. У женщин преобладала СН с сохраненной ФВЛЖ.

**Выводы.** Среди госпитализированных пациентов с СН преобладают больные с сохраненной ФВЛЖ, что может быть связано с гипердиагностикой СН при отсутствии определения уровня предсердного натрийуретического пептида. В группе больных с СН с сохраненной ФВЛЖ 19,8 % пациентов имеют ФВЛЖ в промежуточном диапазоне (40–49 %), а у 20,8 % ФВЛЖ составила больше 62 %. Наиболее распространенными заболеваниями у пациентов с СН с сохраненной ФВЛЖ являются гипертоническая болезнь (88,1 %), ишемическая болезнь сердца (77,2 %), а также фибрилляция предсердий (29,4 %).

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, эхокардиография, сохраненная фракция выброса левого желудочка, сниженная фракция выброса левого желудочка.

## Clinical and functional characteristics of hospitalized patients with heart failure in the routine clinical practice

V.Y. Tseluyko<sup>1</sup>, A.O. Lukyanenko<sup>2</sup>, L.M. Yakovleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> City Clinical Hospital N 8, Kharkiv, Ukraine

**The aim** – to provide clinical and functional characteristics of patients with heart failure (HF) admitted to the cardiology clinic

**Materials and methods.** We studied 150 in-patient cards of the patients who were consecutively admitted to City Clinical Hospital N 8 between August 2018 and September 2019. 124 (80.6 %) patients who had the diagnosis of HF were selected for the future analysis.

**Results and discussion.** Among the examined HF patients, 89 (71.8 %) had HF stage IIA, 18 (14.5 %) had stage IIB and 17 (13.7 %) had stage I. 23 (18.5 %) of patients had left ventricle ejection fraction (LVEF) below 40 %, 101 (81.5 %) had preserved LVEF. 73 (58.9 %) of examined patients with HF were male, 51 (41.1 %) were female. Women were elder than men and were more likely to have stage II arterial hypertension (AH) while men were more likely to have stage 3 AH. Most females had HF with preserved LVEF.

**Conclusions.** Most patients with HF have preserved LVEF which can be the result of HF hyperdiagnostics in the situation of missing NT-proBNP assessment. In the group of patients with preserved LVEF HF 19.8 % of patients have EF of 40–49 % while 20.8 % have LVEF over 62 %. The most common comorbidity in patients with preserved LVEF HF was AH (88.1 %), coronary artery disease (77.2 %), atrial fibrillation (29.4 %).

**Key words:** heart failure, echocardiography, preserved left ventricle ejection fraction, reduced left ventricle ejection fraction.

# Застосування левосимендану порівняно з добутаміном за необхідності інотропної підтримки в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня

М.А. Арістов, О.М. Мельничук

ТОВ «Академія оцінки технологій охорони здоров'я України», Київ

**Мета роботи** – дати клінічну та фармакоекономічну оцінку застосування левосимендану і добутаміну, а також провести метааналіз даних 30- та 120-добової смертності в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю (ГДХСН) тяжкого ступеня, які потребують інотропної підтримки.

**Матеріали і методи.** Проведено пошук прямих рандомізованих клінічних досліджень застосування левосимендану та добутаміну в пацієнтів з ГДХСН у базах даних PubMed і Cochrane. Проаналізовано клінічну ефективність застосування обох препаратів. Фармакоекономічний аналіз здійснено за методом «вартість – ефективність» з оцінюванням інкрементального показника ефективності витрат. Побудовано модель «дерево прийняття рішень» застосування левосимендану і добутаміну. Проаналізовано вплив на бюджет за показниками довгострокової ефективності застосування левосимендану і добутаміну. Проведено дисконтування за дисконтною ставкою 3 %. Аналіз чутливості виконано за зміною ціни на лікарські засоби (ЛЗ), вартості препаратів за міліграм, ймовірності повторної госпіталізації пацієнта упродовж 3 років та виживання в довгостроковий період.

**Результати та обговорення.** Виявлено, що частота виникнення смерті на тлі застосування левосимендану та добутаміну упродовж 30 днів становила відповідно 9,6 і 13,8 % (відносний ризик (ВР) – 0,71, 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 0,53–0,95), а впродовж 120 днів – 13,5 та 25,2 % (ВР 0,54; 95 % ДІ 0,32–0,92). Загальна вартість курсу лікування захворювання з урахуванням ціни ЛЗ, медичних виробів, послуг персоналу, діагностичних процедур та лікування побічних реакцій у разі застосування левосимендану на одного пацієнта дорівнювала 34 003,02 грн, у разі застосування добутаміну – 18 787,28 грн. Середньозважений показник тривалості госпіталізації при застосуванні левосимендану становив 6,4 доби, а при застосуванні добутаміну – 7,5 доби. Екстраполяція даних з клінічних досліджень на 3-річне виживання пацієнтів дозволила визначити додатковий показник ефективності – кількість збережених років життя: при застосуванні левосимендану – 2,64 та при застосуванні добутаміну – 2,37.

**Висновки.** Фармакоекономічний аналіз, проведений за методом «витрати – ефективність», виявив, що застосування левосимендану є ефективнішою, але дорожчою технологією порівняно з добутаміном. Інкрементальний показник ефективності витрат для додаткового збереженого року життя пацієнта з ГДХСН тяжкого ступеня становить 43 473,55 грн, що у 6 разів менше за ймовірний поріг готовності платити в Україні. Проведений багатофакторний аналіз чутливості виявив стійкість моделі до найбільш впливових параметрів моделі – ціни ЛЗ; вартості препаратів, пов'язаної з їх фактичним використанням у міліграмах; ймовірності повторної госпіталізації пацієнта упродовж 3 років та виживання в довгостроковий період, пов'язаного з часовим горизонтом моделі. Загальні витрати з бюджету на когорту пацієнтів з ГДХСН в Україні при застосуванні сценарію 1 (100 % розподіл витрат на лікування добутаміном) упродовж 5 років становитимуть 268 188 351,94 грн, при застосуванні сценарію 2 (100 % розподіл на лікування левосименданом) – 485 393 073,09 грн, при застосуванні сценарію 3 (поступовий 5-відсотковий перехід з лікування пацієнтів з ГДХСН добутаміном на лікування левосименданом упродовж 5 років) – 289 916 431,92 грн.

**Ключові слова:** левосимендан, інотропна підтримка, гостра декомпенсована хронічна серцева недостатність, добутамін.

Серцева недостатність (СН) є головною причиною госпіталізації в Україні, ЄС та США. Приблизно кожен десятий пацієнт із декомпенсованою серцевою недостатністю (ДСН) помирає впродовж 90 днів після виписування зі стаціонару, а кожен четвертий потребує повторної госпіталізації протягом цього періоду. Крім того, слід зазначити, що витрати на госпіталізацію з приводу ДСН дуже високі та становлять орієнтовно 60 % сумарних витрат на лікування цього стану.

Найчастішим і серйозним ускладненням серцево-судинних захворювань є хронічна серцева недостатність (ХСН), що призводить до стійкої втрати працездатності та значного скорочення тривалості життя хворих. Частота виявлення ХСН за останні 20 років зростає вдвічі, що пояснюється поліпшенням якості ранньої діагностики і збільшенням середньої тривалості життя. Ризик смерті в пацієнтів при початкових виявах ХСН становить 5–10 %, при розгорнутій симптоматиці – 30–40 %. П'ятирічне виживання для всіх форм ХСН не перевищує 30 % у чоловіків і 40 % – у жінок [1, 11].

ХСН – це комплексний клінічний синдром, який виникає внаслідок структурного або функціонального порушення наповнення шлуночків чи вигнання крові із серця, що призводить до нездатності забезпечити достатнє надходження кисню в тканини. Це захворювання уражує приблизно 1–2 % дорослого населення розвинених країн у всьому світі та понад 10 % осіб віком від 70 років [17, 28].

Вчасне й ефективне лікування гострої декомпенсованої хронічної серцевої недостатності (ГДХСН) значно поліпшує прогноз виживання в таких пацієнтів, що є соціально значущим і важливим етичним аспектом системи охорони здоров'я. У 75 % пацієнтів, які потрапляють у стаціонар з гострою декомпенсацією, реєструють ХСН в анамнезі, й лише 25 % мають гостру декомпенсацію, що виникла вперше [14].

Основними цілями лікування ДСН є досягнення поліпшення гемодинаміки і зменшення ступеня вираження симптомів, іншими цілями – збереження та/або поліпшення ниркової функції, запобігання ушкодженню міокарда, модуляція нейрогормональної активації та запалення, контроль коморбідних станів [8]. План лікування складають з урахуванням гемодинамічного профілю, тривалості та причини декомпенсації й рівня артеріального тиску (АТ). Основу лікування становлять інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β-адреноблокатори, діуретики, внутрішньовенні вазодилататори та при низькому серцевому викиді – інотропні лікарські засоби (ЛЗ) [5].

Безперечною перевагою застосування левосимендану у хворих з декомпенсованою ХСН є

потрійний механізм дії, що забезпечує як посилення скорочувальної здатності міокарда, так і його гемодинамічне розвантаження. Додатковими позитивними властивостями левосимендану є відсутність помітного підвищення потреби міокарда в кисні та його антиішемічна дія.

Отже, левосимендан – новий і цінний елемент вибору для лікування хворих з декомпенсованою ХСН, які потребують інотропної підтримки. Найкраще ефективність його доведена при використанні в пацієнтів з високим тиском наповнення лівого шлуночка, ознаками застійних явищ, зниженням серцевого викиду і периферичною вазоконстрикцією. Позитивний ефект лікування особливо помітний у групі пацієнтів, які до погіршення стану отримували β-адреноблокатори [3].

**Мета роботи** – дати клінічну та фармакоеконімічну оцінку застосування левосимендану і добутаміну, а також провести метааналіз даних 30-та 120-добової смертності в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня, які потребують інотропної підтримки.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено пошук прямих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) застосування левосимендану та добутаміну в пацієнтів з ГДХСН у базах даних PubMed і Cochrane. Проаналізовано клінічну ефективність застосування обох препаратів. Фармакоеконімічний аналіз здійснено за методом «вартість – ефективність» з оцінюванням інкрементального показника ефективності витрат. Побудовано модель «дерево прийняття рішень» застосування левосимендану і добутаміну. Проаналізовано вплив на бюджет за показниками довгострокової ефективності застосування левосимендану і добутаміну. Проведено дисконтування за дисконтною ставкою 3 %. Аналіз чутливості виконано за зміною ціни на ЛЗ, вартості препаратів за міліграм, імовірності повторної госпіталізації пацієнта упродовж 3 років та виживання в довгостроковий період. Вибір препаратів для дослідження ґрунтувався на міркуваннях, описаних нижче.

Застосування неглікозидної інотропної підтримки в пацієнтів з ГДХСН, зниженою (< 30 %) фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і систолічним АТ (САТ) ≥ 85 мм рт. ст. підвищує ФВЛШ та знижує післянавантаження завдяки вазодилаторному ефекту на периферичні судини. До таких ЛЗ належать левосимендан, добутамін і мілринон. Аналіз продажів мілринону за даними госпітальних закупівель (система Proxima) встановив, що у 2019 р. було закуплено лише 1000 упаковок по

1 ампулі, що в сумовому вираженні становить близько 942 тис. грн, а «Добутамін Адмеда» було продано того ж року більше 12 тис. упаковок на загальну суму понад 6,3 млн грн. Таким чином для оцінки клінічної ефективності як конкурентної терапії для пацієнтів з ГДХСН було обрано добутамін.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз міжнародних і вітчизняних рекомендацій та настанов виявив, що левосимендан і добутамін рекомендовані до застосування в госпіталізованих хворих із ГДХСН, яка виникає через дисфункцію лівого шлуночка. При цьому необхідно мати на увазі, що на відміну від ЕМА (Європейське агентство лікарських засобів), левосимендан і добутамін не зареєстровані в США, тому в деяких міжнародних рекомендаціях стосовно інотропної підтримки декомпенсованої ХСН немає посилань на застосування цих препаратів.

За результатами пошукової стратегії порівняльних досліджень у базах даних PubMed і Cochrane зі 102 досліджень для подальшого аналізу було відібрано 5 прямих порівняльних РКД. Клінічні характеристики пацієнтів в усіх групах досліджень були подібними (рис. 1).

У відібраних РКД нами була підрахована середньозважена тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, яка при застосуванні левосимендану становила 6,4 доби, а добутаміну – 7,5 доби [4, 9, 10, 18, 29].

Одним із важливих клінічних показників при гострих серцево-судинних захворюваннях є госпітальна та 30-добова смертність, яку оцінювали у всіх відібраних порівняльних РКД. У 2 із 5 відібраних досліджень було визначено іншу довгострокову кінцеву точку – 120-добову смертність, а 180-добову смертність оцінювали лише в одному з 5 досліджень. Для перевірки гіпотези про відмінність частоти настання смерті при застосуванні левосимендану й добутаміну нами було проведено

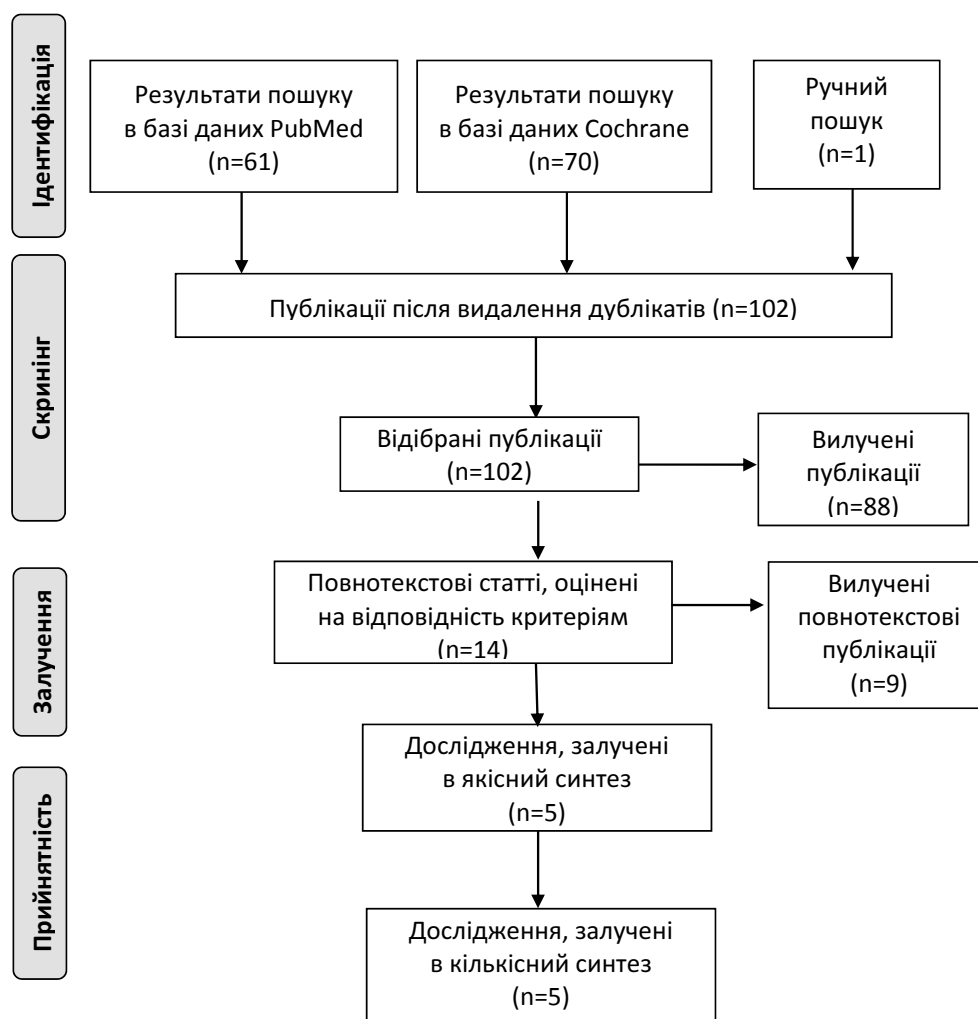


Рис. 1. Процес відбору публікацій відповідно до правил Prisma flow diagram.

метааналіз частоти виникнення 30- і 120-добової летальності (рис. 2, 3).

На графіках добре видно зсув результатів розрахунку вліво без перетину довірчими інтервалами (ДІ) «1» (відносний ризик (ВР) 0,71; 95 % ДІ 0,53–0,95 у період 30 діб та ВР 0,54; 95 % ДІ 0,32–0,92 у період 120 діб). Крім того, результати розрахунків показали низьку гетерогенність ( $I^2=0$ ), яка свідчить про те, що відмінності в дослідженнях спричинені істинною мінливістю, а не випадковими факторами.

Для порівняльного аналізу безпечності й підрахування частоти виникнення побічних реакцій (ПР) при застосуванні левосимендану та добутаміну були використані дані пошукової стратегії відібраних РКД і дані постмаркетингового застосування двох технологій, які відображені в зареєстрованих інструкціях для медичного застосування препаратів. У фармакоекономічному аналізі були враховані середньозважені показники виникнення частоти ПР: головного болю, гострої стенокардії, болю в грудній клітці або ішемії міокарда, артеріальної гіпотензії, запаморочення, фібриляції передсердь, анемії, закрепу, діареї, блювання, гіпокаліємії.

Аналіз економічної ефективності – це метод економічного аналізу, який порівнює відносні витрати та результати двох або більше втручань, що виконують одне і те ж завдання. Він широко використовується в різних галузях протягом останніх кількох десятиліть. Для цього було розроблено метод «витрати – ефективність» (cost – effectiveness analysis, CEA) і такий показник, як коефіцієнт додаткової економічної ефективності – інкрементальний показник «витрати – ефективність» (incremental cost – effectiveness ratio, ICER), підтриманий різними органами влади та найбільш широко використовуваний дослідниками й політиками для прийняття рішень [21, 26].

З огляду на те, що левосимендан і добутамін застосовуються в пацієнтів протягом однієї доби, для фармакоекономічного аналізу було обрано метод «витрати – ефективність» [13] за такими соціально значущими показниками, як виживання в 30-добовий і 120-добовий періоди та кількість збережених років життя. Цільовою популяцією аналізу були пацієнти з ГДХСН, зниженою ФВЛШ < 30 %, САТ ≥ 85 мм рт. ст., які потребують інотропної підтримки. Вибір конкурентної технології за торговельною назвою («Добутамін Адмеда» розчин для

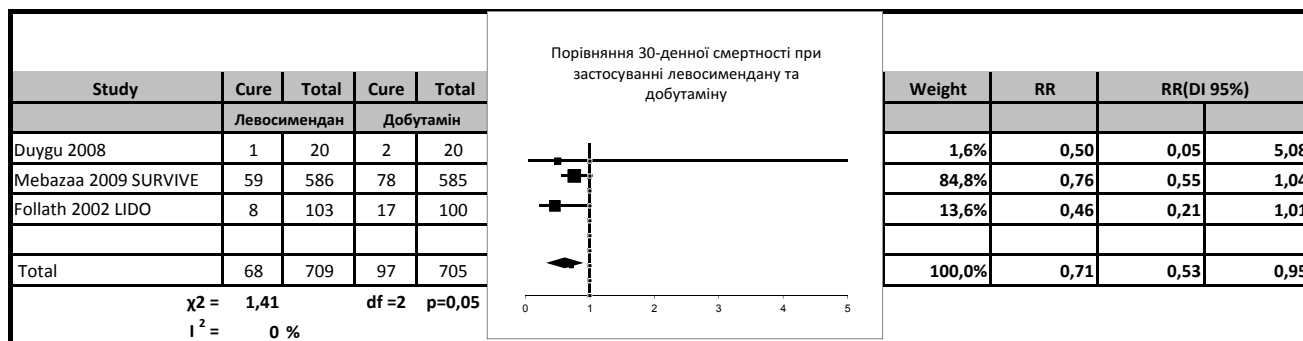


Рис. 2. Кінцеві результати розрахунку відносного ризику виникнення смерті в період 30 діб моделі Random – Effects при застосуванні левосимендану і добутаміну.

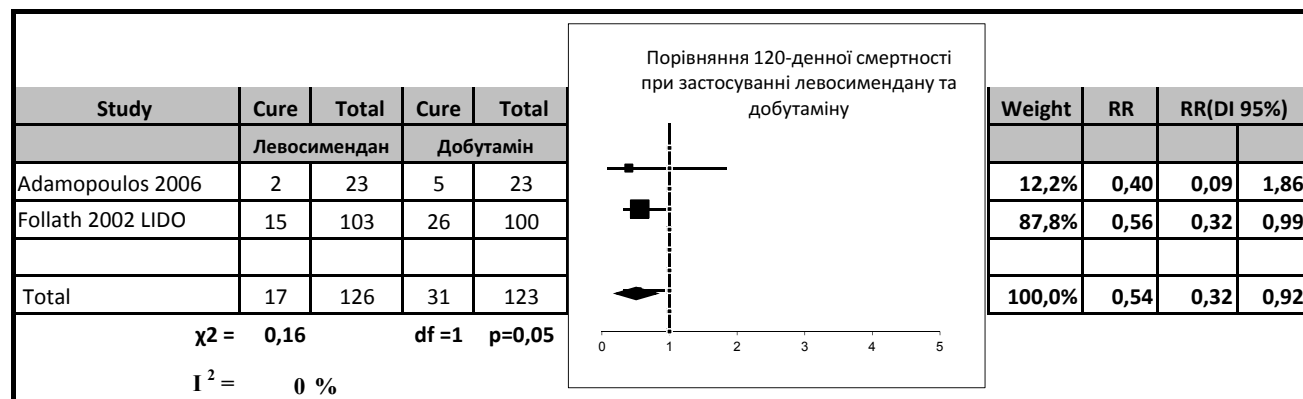


Рис. 3. Кінцеві результати розрахунку відносного ризику виникнення смерті в період 120 діб моделі Random – Effects при застосуванні левосимендану і добутаміну.

інфузій, 250 мг/50 мл) був зумовлений одночасно кількома критеріями: найбільший обсяг закупівель у грошовому вираженні та в упаковках за бюджетні кошти, що підтверджено даними публічних закупівель у системі Prozoggo, та наявність задекларованої ціни на «Добутамін Адмеда» в реєстрі оптово-відпускних цін, що є одним із основних критеріїв для відбору конкурентної технології.

Оскільки ГДХСН – це гострий стан, який передбачає негайне та нетривале застосування двох технологій, для розрахунків загальних витрат побудовано модель «дерево прийняття рішень», засновану на проведенню метааналізу (рис. 4).

Часовий горизонт моделі було поділено на короткостроковий 30-добовий період і довгостроковий 120-добовий період. Основним вхідним параметром моделі було виживання пацієнтів, за показниками проведенню метааналізу.

Для визначення порівняльної вартості застосування левосимендану і добутаміну розраховано аналіз витрат на одного пацієнта за методом «знизу догори», при якому визначаються прямі й непрямі витрати на пацієнта, а в подальшому переносяться на когорту хворих [13].

Розрахунки проведено за формулою:

$$AB = DC + IC,$$

де АВ – показник аналізу витрат на одного пацієнта; DC – прямі витрати (direct costs); IC – непрямі витрати (indirect costs).

До прямих витрат (DC) в аналізі «загальна вартість захворювання» були внесені: вартість курсу терапії ЛЗ; вартість медичних виробів та витратних матеріалів; медичних маніпуляцій; робота медичного персоналу; вартість лабораторних досліджень, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; вар-

тість госпіталізації; вартість лікування ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення.

Непрямі витрати (IC) не підлягали обрахунку, оскільки клінічні дослідження й економічна модель не передбачали аналіз кінцевих точок, асоційованих з інвалідністю, передчасною смертністю працездатного населення і відповідною втратою ВВП.

Було розраховано вартість застосування левосимендану й добутаміну на курс лікування і вартість супутньої терапії. Джерелом цін на ЛЗ слугував Реєстр оптово-відпускних цін станом на 13.07.2020 р., в якому ціна левосимендану («Симдакс», концентрат для приготування розчину для інфузій, 2,5 мг/мл, по 5 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці, Оріон Корпорейшн, Фінляндія) становить 18 261,81 грн. На курс лікування потрібен 1 флакон. Ціна добутаміну («Добутамін Адмеда», розчин для інфузій, 250 мг/50 мл, по 50 мл в ампулі: по 1 ампулі в картонній коробці, Гаупт Фарма Вюльфінг ГмбХ, Німеччина) становить 226,65 грн. На курс лікування потрібно 2 флакони [12].

Статистично значуща різниця в тривалості перебування пацієнта з ГДХСН у стаціонарі лікувального закладу (6,4 доби при застосуванні левосимендану та 7,5 доби при застосуванні добутаміну) зумовила вищий рівень витрат на медичні послуги в разі застосування добутаміну. Тарифи на медичні послуги, зокрема на госпіталізацію в комунальних закладах, офіційні ресурси не публікують, тому було враховано ціну госпіталізації в приватних клініках. Також зроблено припущення, що вартість консультації відповідних фахівців входить у вартість перебування пацієнта в стаціонарі лікувального закладу.

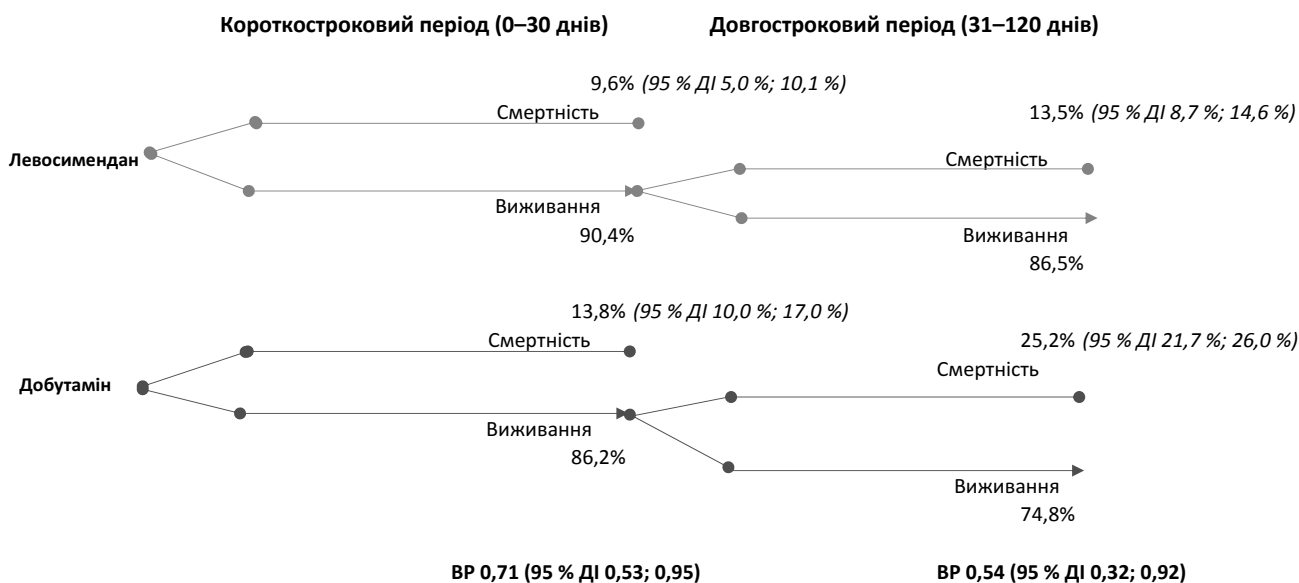


Рис. 4. Модель «дерево прийняття рішень».

Таблиця 1

**Загальна вартість технологій при застосуванні левосимендану і добутаміну, грн**

Витрати	Левосимендан	Добутамін
ЛЗ	18 314,33	515,62
Медичні вироби	93,97	100,87
Медичні послуги	12 805	14 950
Діагностичні процедури	2656	3063
ПР	133,72	157,79
Разом за курс	34 003,02	18 787,28

Витрати на лікування ПР підраховані з урахуванням імовірності їх виникнення у відібраних клінічних дослідженнях для загальної кількості 1738 пацієнтів з ГДХСН.

Загальну вартість застосування левосимендану й добутаміну в пацієнтів з ГДХСН тяжкого ступеня і структуру витрат кожної з технологій наведено в *табл. 1* і на *рис. 5*.

Виявлено, що загальна вартість застосування левосимендану майже вдвічі перевищує вартість лікування добутаміном. У структурі витрат найбільшу частку становить вартість ЛЗ та медичних послуг (у тому числі і вартість перебування у стаціонарі), а найменшу – корекція ПР і вартість медичних виробів.

Наступним етапом був аналіз «витрати – ефективність», який передбачає розрахунок коефіцієнта «витрати – ефективність» (cost – effectiveness ratio, CER) для кожного мето-

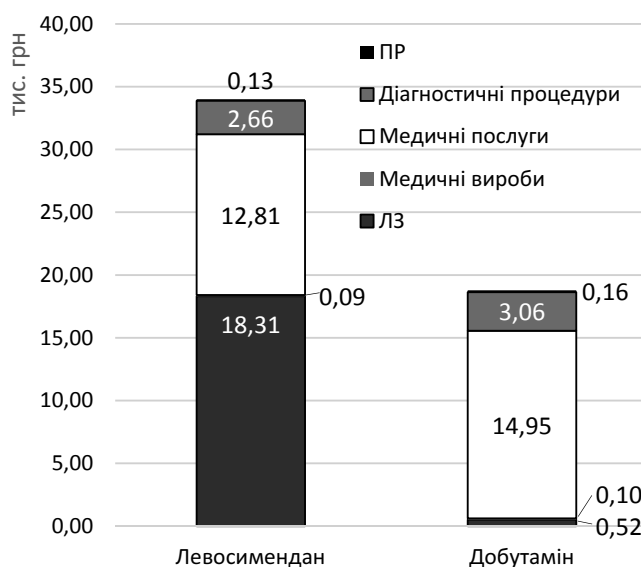


Рис. 5. Структура витрат при застосуванні технологій левосимендану і добутаміну.

Таблиця 2

**Результати аналізу «витрати – ефективність»**

Показник	Левосимендан	Добутамін
АВ, грн	34 003,02	18 787,28
Ефективність, 30-добова	0,904	0,862
CER 30-добовий, грн	37 613,96	21 794,98
ICER 30-добовий, грн	362 279,58	
Ефективність, 120-добова	0,865	0,748
CER 120-добовий, грн	39 309,85	25 116,68
ICER 120-добовий, грн	130 049,08	
LVS, дисконтоване значення, роки	2,480	2,130
CER за LVS дисконт, грн	13 710,89	8 820,32
ICER за LVS дисконт, грн	43 473,55	

ду лікування, тобто витрати на одиницю ефективності за формулою:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef},$$

де CER – коефіцієнт «витрати – ефективність»; DC – прямі витрати; IC – непрямі витрати; Ef – показник ефективності лікування.

У підрахунок були внесені прямі витрати, зокрема вартість терапії ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення. Показником ефективності лікування для кожної з оцінюваних технологій охорони здоров'я була ймовірність виживання в довгостроковий період та, додатково, кількість збережених років життя упродовж 3 років у разі лікування левосименданом або добутаміном (*табл. 2*). Дані щодо кількості збережених років життя при застосуванні порівнюваних схем терапії були отримані з дослідження Cleland [6].

У фармакоеконічному аналізі Cleland [6] виживання після 180-добового періоду спостереження, яке велося в дослідженні LIDO [10], екстраполювали на прогнозування додаткового часу протягом 3 років. Це припущення ґрунтувалося на оцінці довгострокового виживання в дослідженні Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS), в яке були залучені пацієнти з тяжкою СН [24]. Загальні характеристики, вік і стать хворих у дослідженні LIDO були зіставні з такими в дослідженні CONSENSUS, підтримувальна терапія також була подібною. Смертність упродовж 30 днів становила 9 та 12 % для пацієнтів у дослідженнях CONSENSUS та LIDO – подібність, яка була подовжена на 180-добові результа-



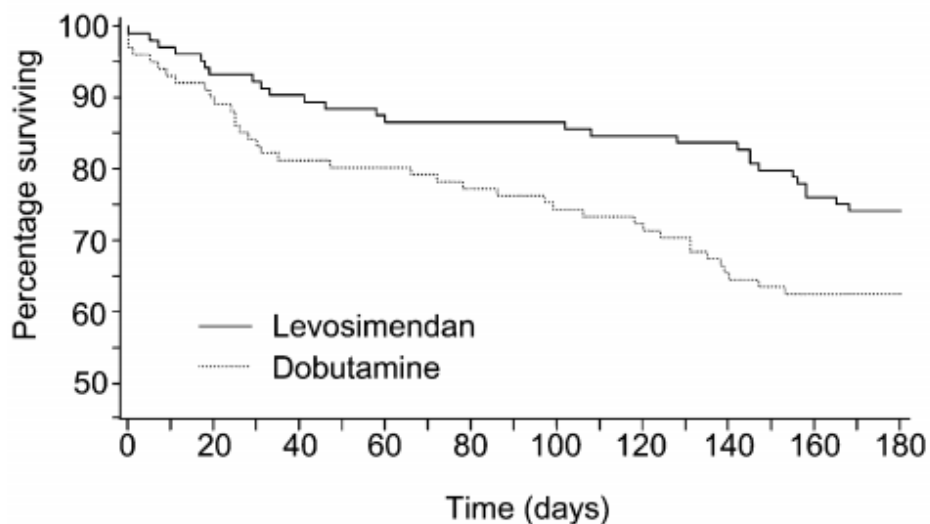


Рис. 6. Оцінка ризику виникнення смерті та виживання протягом перших 180 діб та 3 років після рандомізації за кривими Каплана – Мейєра в дослідженні LIDO [6].

ти, в яких вижили відповідно 71 та 68 % пацієнтів. З огляду на ці висновки, дані дослідження CONSENSUS були використані для екстраполяції на прогнозування тривалості життя понад 6 міс у пацієнтів, які були залучені в порівняльне дослідження застосування левосимендану та добутаміну – LIDO.

Показник збережених років життя (life-years saved, LYS) був розрахований як різниця між кривими Каплана – Мейєра для груп лікування левосименданом і добутаміном упродовж 180 діб, ґрун-

туючись на фактичних даних дослідження LIDO (рис. 6) [10].

Виживання протягом 3 років вираховували за екстраполяцією даних дослідження CONSENSUS [24] (рис. 7).

Відносний ризик смерті при лікуванні левосименданом на 41 % менший, ніж при застосуванні добутаміну (ВР 0,594; 95 % ДІ 0,356–0,991), а абсолютна різниця смертності протягом 180 діб становила 11 %. За умови екстраполяції даних дослідження CONSENSUS на три очікуваних додаткових

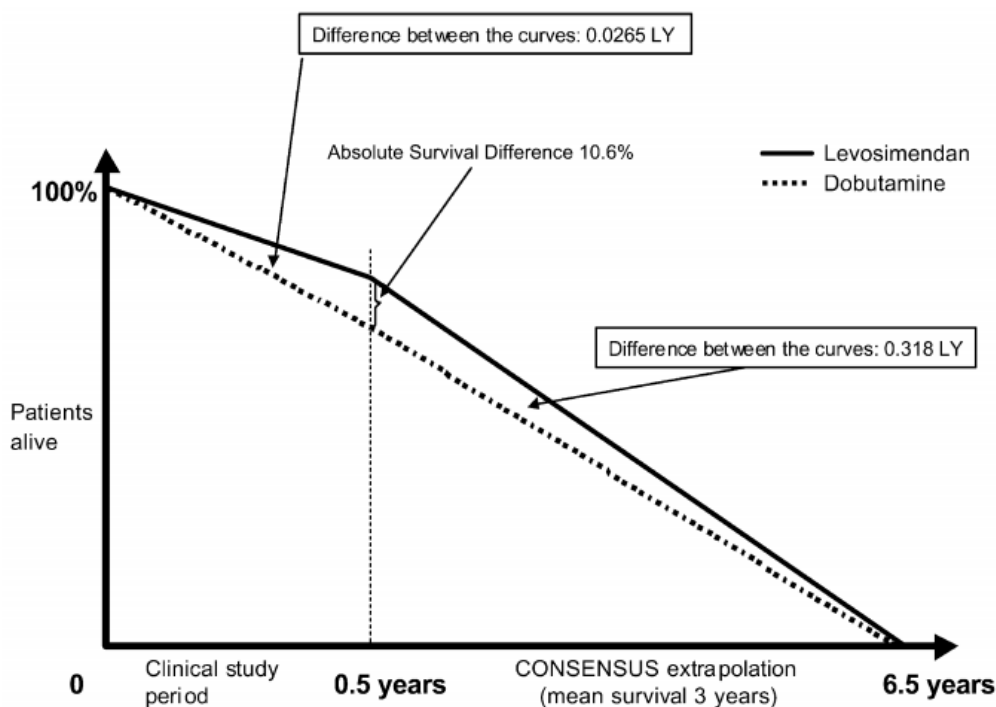


Рис. 7. Оцінка ризику смерті та виживання протягом перших 180 діб і 3 років після рандомізації за кривими Каплана – Мейєра у дослідженнях CONSENSUS [6].

років життя, левосимендан врятував на 0,37 року життя пацієнта більше, ніж добутамін. Дисконтування зі ставкою 3 % зменшує цю різницю з 0,37 до 0,35 року для 1 пацієнта. Кількість збережених років життя (дисконтоване значення) становила 2,48 і 2,13 року за три роки при застосуванні левосимендану і добутаміну відповідно [6, 10, 24].

Показник «витрати – ефективність» (або CER) для короткострокового 30-добового періоду застосування левосимендану й добутаміну становив 37 613,96 і 21 794,98 грн відповідно, а для довгострокового 120-добового періоду – 39 309,85 і 25 116,68 грн. CER за збережені роки життя (дисконтований показник) для технології з використанням левосимендану дорівнював 13 710,89 грн, а для добутаміну – 8820,32 грн (*див. табл. 2*).

Оскільки на етапі обчислення коефіцієнта «витрати – ефективність» застосування левосимендану не було визначено як чітко домінуюча технологія (менша вартість при більшій ефективності), було розраховано інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) за формулою:

$$ICER = \frac{\Delta AB}{\Delta Ef},$$

де ICER – інкрементальний показник ефективності витрат; AB – сума витрат на технологію; Ef – показник ефективності лікування.

За коефіцієнт ефективності були взяті показники виживання, які є оберненими показниками смертності у 30-добовий та 120-добовий періоди лікування.

Інкрементальний показник ефективності витрат, тобто вартість додаткового уникнення одного випадку смерті протягом 30-добового періоду при застосуванні ефективнішої технології (левосимендан) на одного пацієнта становить 362 279,58 грн. Запобігання одному додатковому випадку смерті у 120-добовий період при застосуванні левосимендану (порівняно з добутаміном) коштує 130 049,08 грн. Дисконтований інкрементальний показник ефективності витрат з позиції збереження додаткового року життя протягом 3 років становить 43 473,55 грн.

У країнах з повноцінною системою оцінки медичних технологій рішення у сфері охорони здоров'я щодо фінансування або реімбурсації вартості технологій приймається, беручи до уваги співвідношення показника ICER за один якісно прожитий рік життя (quality-adjusted life year, QALY) та показника ВВП на душу населення [16]. У нашому дослідженні було визначено показник ICER за збережений рік життя (LYS), оскільки показник QALY не оцінювався в дослідженнях застосування левосимендану та добутаміну, що пов'язано з коротким терміном застосування (протягом однієї доби) та одноразовим введенням.

В Україні поріг компенсації вартості технології за додаткову одиницю ефективності не встановлений на законодавчому рівні, тому зіставити значення показника ICER із рекомендованим показником компенсації не є можливим. Проте орієнтовний поріг готовності платити (cost-effectiveness threshold), який потенційно міг би бути встановлений в Україні на рівні  $3 \times$  ВВП на душу населення, значно перевищує отриманий інкрементальний показник ефективності витрат (збереження додаткового одного життя в трирічний період). За даними Міністерства фінансів України, показник ВВП на душу населення у 2019 р. дорівнював 94589,8 грн, відповідно  $3 \times$  ВВП на душу населення – 283 769,4 грн, що більш як у 6 разів перевищує показник ICER за один додатковий збережений рік життя при застосуванні левосимендану. Головними оцінюваними результатами дослідження були показники виживання та збережені роки життя, тому саме показник ICER за один повний додатковий збережений рік життя був порівняний з порогом готовності платити.

Отже, можна зробити висновок, що технологія із застосуванням левосимендану є витратно-ефективною порівняно з добутаміном у пацієнтів з ГДХСН та одночасно прийнятною з позиції можливого порогу готовності платити в Україні.

Аналіз чутливості як додатковий метод фармакоеконічного дослідження дозволяє оцінити вплив зміни початкових параметрів економічного аналізу і визначити стійкість виявлених закономірностей. При побудові моделі та проведенні фармакоеконічного аналізу було визначено, що кілька параметрів мають істотний вплив на результати дослідження: ціна ЛЗ, вартість препаратів, пов'язана з їх фактичним використанням у міліграмах, імовірність повторної госпіталізації пацієнта упродовж 3 років і виживання в довгостроковий період, пов'язане з часовим горизонтом моделі.

**Ціна ЛЗ.** Оскільки ціна ЛЗ становить визначальну частину в структурі вартості технологій, діапазон зміни ціни ЛЗ для аналізу чутливості дорівнював 0–100 %.

**Вартість препарату в міліграмах.** Для аналізу чутливості був проведений перерахунок вартості терапії з урахуванням потреби пацієнта з визначеною масою тіла в ЛЗ, обрахованих у міліграмах.

**Повторна госпіталізація протягом 3 років.** Базовий сценарій фармакоеконічного аналізу враховував одноразове застосування левосимендану або добутаміну. В аналізі чутливості був обрахований сценарій повторної госпіталізації пацієнтів з ГДХСН протягом наступних 3 років, оскільки за даними обсерваційних досліджень, щороку близь-

Таблиця 3

**Розрахунок цільової популяції для аналізу впливу на бюджет**

Показник	Кількість		Джерело
Населення України	41 902 416 осіб		[Стат. дані]
Населення України віком 0–17 років	7 533 930 осіб		[Стат. дані]
Населення України віком 18 років і більше	34 368 486 осіб		Розрахунок
Частка пацієнтів із СН, діапазон	1 %	2 %	[19, 22, 27]
Кількість пацієнтів із СН, діапазон	343 685 осіб	687 370 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів з ХСН	61,7 %		[7]
Кількість пацієнтів з ХСН, діапазон	212 054 осіб	424 107 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів з ГДСН	73 %		[20]
Кількість пацієнтів з ГДСН, діапазон	154 799 осіб	309 598 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів із СН з ФВЛШ < 30 %	34,6 %		[20]
Кількість пацієнтів із СН з ФВЛШ < 30 %, діапазон	53 560 осіб	107 121 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів з АТ 85–110 мм рт. ст.	22,3 %	29,9 %	[15]
Кількість пацієнтів з АТ 85–110 мм рт. ст., діапазон	11 944 осіб	32 029 осіб	Розрахунок
Частка пацієнтів, яким призначають інотропну підтримку	23,9 %		[20]
Кількість пацієнтів, яким призначають інотропну підтримку, діапазон	2855 осіб	7655 осіб	Розрахунок

ко 32 % пацієнтів з ХСН зазнають повторної госпіталізації [14, 25].

**Показник виживання.** Для проведення аналізу чутливості діапазон значення ймовірності виживання в довгостроковий (120-добовий) період був обраний відповідно до крайніх значень ДІ: 85,4–91,3 % для левосимендану та 74–78,3 % для добутаміну (рис. 8).

Проведений багатофакторний аналіз чутливості виявив стійкість фармакоекономічних розрахунків до зміни вказаних ключових параметрів

моделі – ціни ЛЗ, вартості препаратів у міліграмах, ймовірності повторної госпіталізації пацієнта протягом 3 років та виживання в довгостроковий період. Технологія застосування левосимендану залишається витратно-ефективною та прийнятною з позиції ймовірного порогу готовності платити.

Аналіз впливу на бюджет був проведений з перспективи Державного бюджету в якості потенційного джерела фінансування порівнюваних у цьому дослідженні технологій охорони здоров'я. Часовий горизонт було обрано тривалістю 5 років.

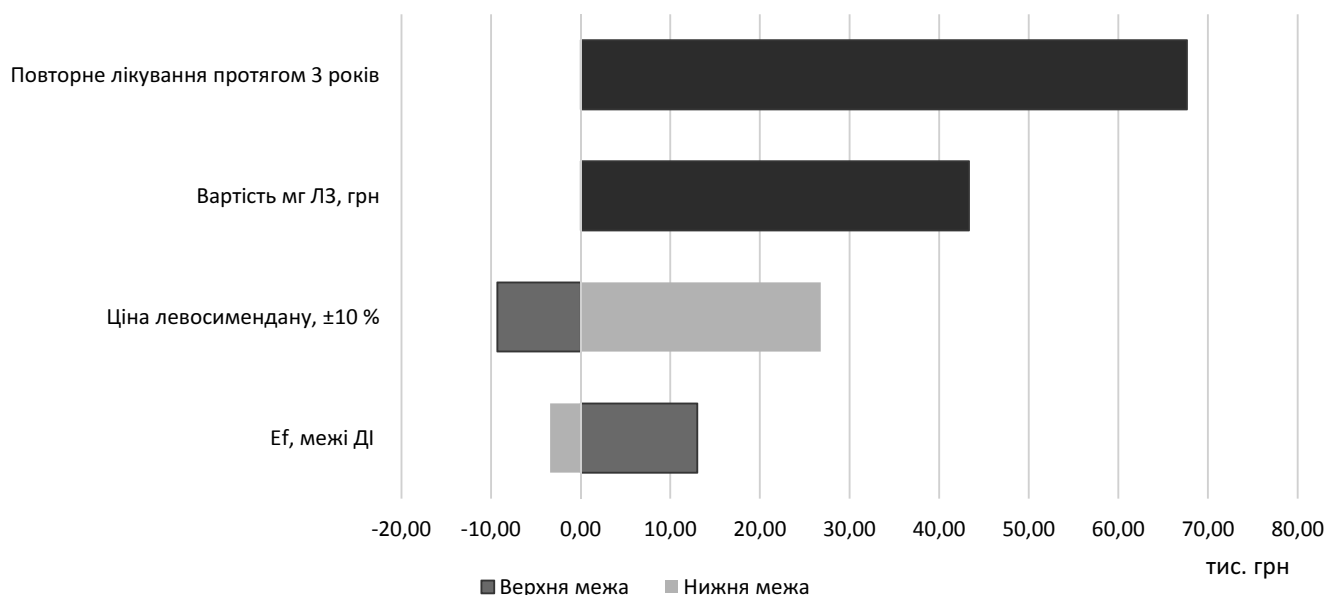


Рис. 8. Аналіз чутливості показника ICER до зміни ключових параметрів аналізу (ΔICER).

Офіційних даних медичної статистики щодо поширеності ХСН та ГДХСН в Україні не знайдено, тому для визначення цільової популяції дослідження були використані доступні вітчизняні й зарубіжні публікації (табл. 3). Сукупний аналіз виявив, що в розвинених країнах поширеність СН становить 1–2 % населення [19, 22, 23, 27].

Оскільки левосимендан протипоказаний пацієнтам з низьким рівнем САТ, при розрахунку цільової популяції було враховано фактор «збереженого» САТ у хворого з ГДХСН. За даними проспективного обсерваційного реєстру ESC-HF-LT-R, із 211 кардіологічних центрів у 21 європейській та середземноморській країнах серед загальної кількості хворих із СН 61,7 % пацієнтів мали ХСН [15]. У структурі ДСН ГДХСН становила 73 % [7]. За даними дослідження EuroHeart Failure Survey II, метою якого було оцінити характеристики пацієнтів, етіологію та очікувані наслідки лікування ГСН в Європі, 34,6 % пацієнтів з ДСН мали знижену ФВЛШ на рівні < 30 % [20].

За даними проспективного багатоцентрового обсерваційного дослідження ESC-HF, проведеного у 136 кардіологічних центрах 12 європейських країн, метою якого було вивчення клінічної епідеміології у хворих із СН, у 22,3–29,9 % пацієнтів АТ зберігається у межах 85–110 мм рт. ст. [15] (див. табл. 3).

Проведений розрахунок кількості потенційних пацієнтів в Україні, які потребують застосування левосимендану або добутаміну, визначив цільову популяцію (залежно від відсотка поширеності) для аналізу впливу на бюджет у діапазоні 2855–7655 осіб.

Було побудовано три сценарії впливу на бюджет. Сценарій 1 передбачав, що 100 % пацієнтів з ГДХСН, зі зниженою ФВЛШ та збереженим САТ, які потребують інотропної підтримки, протягом 5 років будуть отримувати добутамін. Таким чином, сценарій 1 відображав реальну поточну ситуацію в системі охорони здоров'я, коли добутамін становить основну частину заку-

півель для лікування ГДХСН. Сценарій 2 передбачав, що упродовж наступних 5 років 100 % пацієнтів будуть отримувати левосимендан, який забезпечує кращу ефективність у визначеній популяції, але потребує більше фінансових ресурсів. Сценарій 3 передбачав протягом 5 років поступовий 5 %-й перехід із застосування добутаміну на левосимендан, що може бути пов'язане зі збільшенням прихильності до ефективнішої технології. Аналіз впливу на бюджет для цільової популяції 2855 пацієнтів виявив, що загальна вартість сценарію 1 за один рік становить 53 637 670,39 грн, а за 5 років – 268 188 351,94 грн, вартість сценарію 2 за один рік становить 97 078 614,62, а 5 років – 485 393 073,09 грн, загальні витрати при сценарії 3 за перший рік становлять 53 637 670,39 грн, є змінними щороку, а за 5 років – 289 916 431,92 грн. Графічне відображення впливу на бюджет трьох сценаріїв за 5 років представлено на рис. 9.

## ОБГОВОРЕННЯ

Існують обмеження проведеного аналізу застосування левосимендану й добутаміну в пацієнтів з ГДХСН. По-перше, це відсутність статистичних даних/реєстру пацієнтів із ХСН та кількості пацієнтів, яким необхідна стаціонарна допомога у зв'язку з декомпенсацією стану. Препарати застосовуються короткочасно (протягом 24 год), і їх вплив на подальші довгострокові наслідки лікування виявити неможливо. Препарати застосовуються при стаціонарному лікуванні за неефективності попередньої терапії.

По-друге, в Україні відсутні показники порогу готовності платити, і це не дозволяє робити висновки про доцільність реімбурсації вартості новітніх технологій.

Треба відзначити, що добутамін і левосимендан не зареєстровані в США та Великій Британії, тому вони відсутні в рекомендаціях з лікування відповідно FDA (Food Drug Administration) і NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Однак Європейське товариство кардіологів у своїх настановах дає чіткі показання для застосування левосимендану в пацієнтів з ГСН.

Важливим фактом є те, що мілринон, який показаний для лікування пацієнтів з ГДХСН, в Україні зареєстрований для придбання спеціалізованою організацією, яка здійснює закупівлі на виконання угоди між нею та центральним органом виконавчої влади України. Така процедура реєстрації знижує загальну доступність застосування препарату.

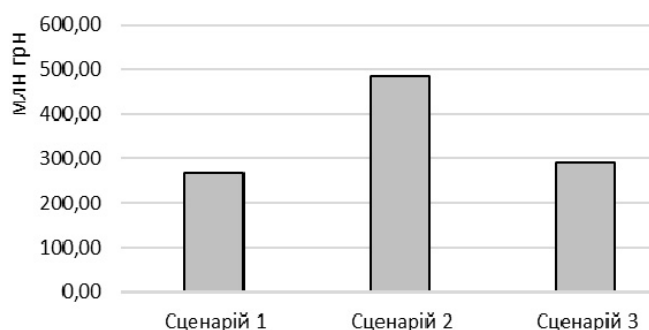


Рис. 9. Графічне відображення аналізу впливу на бюджет за трьома сценаріями за 5 років.

В останніх рекомендаціях Російської Федерації щодо лікування СН [2] зазначено, що застосування левосимендану не показало переваг порівняно з добутаміном у дослідженні SURVIVE, а в дослідженні REVIVE I–II відзначали однаковий ризик смерті в пацієнтів у групах застосування левосимендану та плацебо. Водночас при застосуванні левосимендану в пацієнтів із САТ < 100 мм рт. ст. виявлено вищий ризик смертності. Але нам не зрозуміла така позиція, оскільки стратифікація пацієнтів у дослідженні SURVIVE за застосуванням  $\beta$ -адреноблокаторів, що є стандартом лікування ХСН, виявила значне зниження смертності в групі пацієнтів, які отримували левосимендан на 5-ту, 14-ту і 31-шу доби. Це є природним, оскільки добутамін впливає на ті ж самі рецептори, що й  $\beta$ -адреноблокатори, і нівелює їх дію. У дослідженні REVIVE I–II у статистично меншій кількості пацієнтів відзначали погіршення стану через 6 та 24 год і на 5-ту добу. Тривалість перебування у стаціонарі була значно меншою. Загальна смертність не відрізнялася від групи плацебо на 90-ту добу після виписування зі стаціонару, але якщо стратифікувати пацієнтів за САТ, відносний ризик смерті на 90-ту добу (левосимендан/плацебо) у пацієнтів із САТ < 100 мм рт. ст. становив 1,9, а у пацієнтів із САТ > 100 мм рт. ст. – 1,1, що відповідає загальним показанням для застосування левосимендану. Ще одним недоліком цих досліджень є те, що дослідження REVIVE I було пілотним для визначення кінцевих точок, які могли б у подальшому бути проаналізовані в REVIVE II.

## ВИСНОВКИ

1. Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень виявив, що частота виникнення смерті в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня при застосуванні левосимендану та добутаміну в 30-добовий період становила відповідно 9,6 і 13,8 % (відносний ризик 0,71; 95 % добовий інтервал 0,53–0,95), а у 120-добовий період – 13,5 та 25,2 % (відносний ризик 0,54; 95 % добовий інтервал 0,32–0,92). Загальна вартість курсу лікування на одного пацієнта при застосуванні левосимендану дорівнювала 34 003,02 грн, при застосуванні добутаміну – 18 787,28 грн. Середньозважений показник тривалості госпіталізації при застосуванні левосимендану становив 6,4 доби, а при застосуванні добутаміну – 7,5 доби.

2. Побудована модель «дерево прийняття рішень», яка кількісно відображає вплив кожного з варіантів лікування на ймовірність виживання в короткостроковий 30-добовий та довгостроковий 120-добовий періоди і на вартість технології загалом. Екстраполяція даних з клінічних досліджень на 3-річне виживання пацієнтів дозволила визначити додатковий показник ефективності – кількість збережених років життя при застосуванні двох технологій.

3. Фармакоекономічний аналіз проведений за методом «витрати – ефективність». Встановлено, що застосування левосимендану є більш ефективною, але дорожчою технологією порівняно з добутаміном. Показники «вартість – ефективність» за показниками смертності у 30-добовий та 120-добовий періоди при застосуванні левосимендану становили відповідно 37 613,96 грн та 39 309,85 грн, при застосуванні добутаміну – відповідно 21 794,98 грн та 25 116,68 грн.

4. Показник збережених років життя в трирічній перспективі становив 2,48 та 2,13 для левосимендану та добутаміну відповідно. Інкрементальний показник ефективності витрат для додаткового збереженого року життя пацієнта з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня становить 43 473,55 грн, що в 6 разів менше, ніж імовірний поріг готовності платити в Україні.

5. Проведений багатофакторний аналіз чутливості виявив найбільш впливові параметри моделі – ціна лікарського засобу; вартість препаратів, пов'язана з їх фактичним використанням у міліграмах; ймовірність повторної госпіталізації пацієнта протягом 3 років та виживання в довгостроковий період, пов'язане з часовим горизонтом моделі. Модель виявила стійкість до зміни ключових параметрів.

6. Загальні витрати з бюджету на когорту пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю в Україні при застосуванні сценарію 1 (100 % розподіл витрат на лікування добутаміном) упродовж 5 років становитимуть 268 188 351,94 грн, при застосуванні сценарію 2 (100 % розподіл на лікування левосименданом) – 485 393 073,09 грн, при застосуванні сценарію 3 (поступовий 5-відсотковий перехід з лікування пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю добутаміном на лікування левосименданом упродовж 5 років) – 289 916 431,92 грн.

*Дослідження проведено за підтримки компанії «Оріон Корпорейшн».*

*Участь авторів: огляд літератури, пошукова стратегія РКД, проєкт дослідження – М.А.; фармако-економічний аналіз, вплив на бюджет, аналіз чутливості – О.М.*

## Література

- Денисюк В.І. Хронічна серцева недостатність: стандарти діагностики, лікування та профілактики за критеріями доказової медицини // Укр. терапевт. журн.– 2008.– № 2.
- Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН) Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология.– 2018.– № 58 (S6). doi: 10.18087/cardio.2475.
- Стецюк О.М., Лелека М.В., Арістов М.А. Інотропна підтримка пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та серцевою недостатністю важкого ступеня – застосування левосимендану порівняно з добутамином. Результати НТА в Україні // Журнал НТА.– 2019. <https://hta.ua/dijalnist/zhurnal-hta/zhurnal.html>.
- Adamopoulos S., Parisis J.T., Iliodromitis E.K. et al. Effects of Levosimendan Versus Dobutamine on Inflammatory and Apoptotic Pathways in Acutely Decompensated Chronic Heart Failure // *Am. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 98.– P. 102–106. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.068.
- Bocchi E.A. et al. Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure // *Arq. Bras. Cardiol.*– 2005.– Vol. 85 (Suppl. 3).– P. 49–94.– 1–48.
- Cleland J.G.F., Takala A., Apajasalo M. et al. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial // *Eur. J. Heart Fail.*– 2003.– P. 101–108. doi: 10.1016/S1388-9842(02)00246-5.
- Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P. et al. on behalf of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18.– P. 613–625. doi: 10.1002/ehfj.566.
- De Luca L., Fonarow G.C., Adams J. K.F. et al. Acute Heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy // *Heart Fail. Rev.*– 2007.– Vol. 12 (2).– P. 97–104. doi: 10.1007/s10741-007-9011-8.
- Duygu H., Turk U., Ozdoganet O. et al. Levosimendan versus Dobutamine in Heart Failure Patients Treated Chronically with Carvedilol // *Cardiovasc. Therapeutics.*– 2008.– Vol. 26.– P. 182–188. doi: 10.1111/j.1755-5922.2008.00050.x.
- Follath F., Cleland J.G.F., Just H. et al., for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial // *Lancet.*– 2002.– Vol. 360 (9328).– P. 196–202. doi: 10.1016/s0140-6736(02)09455-2.
- Gheorghide M., Filippatos G., De Luca L., Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment // *Am. J. Med.*– 2006.– Vol. 119 (12A). doi: 10.1016/j.amjmed.2006.09.011.
- <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpusknih-cin-na-likarski-zasobi>
- Larg A., Moss J.R. Cost-of-Illness Studies. A Guide to Critical Evaluation // *Pharmacoeconomics.*– 2011.– Vol. 29 (8).– P. 653–671. doi: 10.2165/11588380-000000000-00000.
- Lepage S. Acute decompensated heart failure // *Can. J. Cardiol.*– 2008.– Vol. 24 (Suppl. B).– P. 6B–8B. doi: 10.1016/s0828-282x(08)71022-5.
- Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) // *Eur. J. Heart Fail.*– 2013.– Vol. 15.– P. 808–817. doi: 10.1093/eurjhf/hft050.
- Marseille E., Larson B., Kazi D.S. et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches // *Bull. World Health Organization.*– 2015.– Vol. 93.– P. 118–124. doi: 10.2471/BLT.14.138206.
- McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA). ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. 2012 // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- Mebazaa A., Nieminen M.S., Filippatos G.S. et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on b-blockers in SURVIVE // *Eur. J. Heart Failure.*– 2009.– Vol. 11.– P. 304–311. doi: 10.1093/eurjhf/hfn045.
- Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // *Heart.*– 2007.– Vol. 93 (9).– P. 1137–1146. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
- Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K. et al. on behalf of the EuroHeart Survey Investigators. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 2725–2736. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193.
- Rawlins M.D. NICE and the public health // *Brit. J. Clin. Pharmacology.*– 2004.– Vol. 58.– P. 575–580. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02195.x.
- Severino P., Mather P.J., Pucci M. et al. Advanced Heart Failure and End-Stage Heart Failure: Does a Difference Exist // *Diagnostics.*– 2019.– Vol. 9 (4).– P. 170. doi: 10.3390/diagnostics9040170.
- Störk S., Handrock R., Jacob J. et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study // *Clin. Res. Cardiol.*– 2017.– Vol. 106 (11).– P. 913–922. doi: 10.1007/s00392-017-1137-7.
- Swedberg K., Kjeksus J., Snapinn S. Long term survival in severe heart failure patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I // *Eur. Heart J.*– 1999.– Vol. 20.– P. 136–139. doi: 10.1053/ehj.1998.1098.
- Tsuyuki R.T., Shibata M.C., Nilsson C. et al. Contemporary burden of illness of congestive heart failure in Canada // *Can. J. Cardiol.*– 2003.– Vol. 19 (4).– P. 436–438.
- Weinstein M.C., Stason W.B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practice // *NEJM.*– 1977.– Vol. 296.– P. 716–721. doi: 10.1056/NEJM197703312961304.
- [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA CHF Guideline for the Management of Heart Failure: A

Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation.– 2013.– Vol. 128.– P. e240–e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.

29. Yilmaz M.B., Yontar C., Karadas A.E.F. et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure // Heart Vessels.– 2009.– Vol. 24.– P. 16–21.

### **Применение левосимендана по сравнению с добутамином при необходимости инотропной поддержки у пациентов с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью тяжелой степени**

**М.А. Аристов, О.Н. Мельничук**

ООО «Академия оценки технологий здравоохранения Украины», Киев

**Цель работы** – дать клиническую и фармакоэкономическую оценку применения левосимендана и добутамина, а также провести метаанализ данных 30- и 120-суточной смертности у пациентов с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ОДХСН) тяжелой степени, требующих инотропной поддержки.

**Материалы и методы.** Проведен поиск прямых рандомизированных клинических исследований применения левосимендана и добутамина у пациентов с ОДХСН в базах данных PubMed и Cochrane. Проанализирована клиническая эффективность применения обоих препаратов. Фармакоэкономический анализ выполнен по методу «затраты – эффективность» с оценкой инкрементального показателя эффективности затрат. Построена модель «дерево принятия решений» применения левосимендана и добутамина. Проанализированы эффективность и влияние на бюджет по показателям долгосрочной эффективности применения левосимендана и добутамина. Выполнено дисконтирование с коэффициентом 3 %. Анализ чувствительности проведен по показателям изменения цены на лекарственные средства, стоимости препаратов в миллиграммах, вероятности повторной госпитализации пациента в течение 3 лет и выживаемости в долгосрочный период.

**Результаты и обсуждение.** Анализ клинических данных и метаанализ рандомизированных клинических исследований выявил, что частота возникновения смерти при применении левосимендана и добутамина в течение 30 сут составила соответственно 9,6 и 13,8 % (относительный риск (ОР) – 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) – 0,53–0,95), в течение 120 сут – 13,5 и 25,2 % (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,32–0,92). Общая стоимость курса лечения заболевания с учетом цены лекарственного средства, медицинских изделий, услуг персонала, диагностических процедур и лечения побочных реакций при применении левосимендана составляла на одного пациента 34 003,02 грн, при применении добутамина – 18 787,28 грн. Средневзвешенный показатель продолжительности госпитализации при применении левосимендана составил 6,4 сут, а при применении добутамина – 7,5 сут. Экстраполяция данных клинических исследований на 3-летнюю выживаемость пациентов позволила определить дополнительный показатель эффективности – количество сохраненных лет жизни: при применении левосимендана – 2,64, при использовании добутамина – 2,37. Фармакоэкономический анализ, проведенный по методу «затраты – эффективность», обнаружил, что применение левосимендана – более эффективная, но более дорогая технология по сравнению с добутамином. Инкрементальный показатель эффективности затрат для дополнительного сохраненного года жизни пациента с ОДХСН тяжелой степени составил 43 473,55 грн, что в 6 раз меньше вероятного порога готовности платить в Украине.

**Выводы.** Многофакторный анализ чувствительности определил устойчивость построенной модели к изменению наиболее влиятельных параметров модели – цены ЛС; стоимости препаратов, связанной с их фактическим использованием в миллиграммах, возможностью повторной госпитализации пациента в течение 3 лет и выживаемости в долгосрочный период, связанной с временным горизонтом модели. Общие расходы из бюджета на когорту пациентов с ОДХСН в Украине при применении сценария 1 (100 % распределение расходов на лечение добутамином) в течение 5 лет составят 268 188 351,94 грн, при применении сценария 2 (100 % распределение на лечение левосименданом) – 485 393 073,09 грн, а при применении сценария 3 (постепенный 5-процентный переход в течение 5 лет с лечения добутамином на лечение левосименданом) – 289 916 431,92 грн.

**Ключевые слова:** левосимендан, инотропная поддержка, острая декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, добутамин.

**Use of levosimendan versus dobutamine when inotropic support is needed in patients with severe acute decompensated chronic heart failure****M.A. Aristov, O.M. Melnychuk**

Academy of Health Technology Assessment of Ukraine Ltd, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to conduct clinical effectiveness, meta-analysis of 30 and 120-days mortality data, pharmacoeconomic evaluation of levosimendan treatment compared with dobutamine in patients with severe acute decompensated chronic heart failure (ADCHF) who require inotropic support.

**Materials and methods.** The PubMed and Cochrane databases were searched for direct randomized clinical trials of levosimendan treatment compared with dobutamine in patients with ADCHF. The clinical efficacy of levosimendan and dobutamine was analyzed. Pharmacoeconomic analysis was carried out using the cost-effectiveness method with an assessment of the incremental cost-effectiveness ratio. A decision tree model of levosimendan or dobutamine treatments was constructed. The efficacy endpoints and impact on the budget were analyzed in terms of long-term effectiveness of levosimendan and dobutamine use. Discounted was conducted with rate of 3 %. Sensitivity analysis was carried out in terms of price changing of drugs, the cost of drugs in mg, the likelihood of re-hospitalization of the patient in a 3-year horizon and survival in the long term.

**Results and discussion.** Analysis of clinical data and meta-analysis of randomized clinical trials found that mortality rates with levosimendan and dobutamine in the 30-day period were 9.6 % and 13.8 %, RR 0.71 (95 % CI 0.53–0.95) and in the 120-day period – 13.5 % and 25.2 %, RR 0.54 (95 % CI 0.32–0.92), respectively. The total cost of the course of treatment, taking into account the price of the drug, medical devices, staff services, diagnostic procedures and treatment of adverse reactions when using levosimendan, was 34 003.02 UAH per patient and 18 787.28 UAH when treated with dobutamine. The weighted average hospital stay was 6.4 days in case of levosimendan treatment and 7.5 days of dobutamine treatment. Extrapolation of the data from clinical trials to the 3-year survival rate of patients allowed us to determine an additional indicator of efficacy – the number of life years saved with levosimendan – 2.64 and 2.37 with dobutamine treatment. A cost-effectiveness analysis found that levosimendan is more efficient but more expensive technology compare to dobutamine. The incremental cost-effectiveness ratio for the additional life year saved of a patient with severe CHF is 43,473.55 UAH, which is 6 times less than the likely threshold of willingness to pay in Ukraine.

**Conclusions.** The multivariate sensitivity analysis detected the model sustainability to the most crucial parameters of the model – drug price; the cost of drugs associated with their actual use in mg, the possibility of re-hospitalization of the patient in a 3-year horizon, and long-term survival, which is associated with the time horizon of the model. The total cost of a cohort of patients with ADCHF in Ukraine when using scenario 1 (100 % distribution of costs for dobutamine treatment) over 5 years is 268 188 351.94 UAH, when using scenario 2 (100 % distribution for treatment with levosimendan) total budget costs will be in amount of 485 393 073.09 UAH, if scenario 3 is applied (gradual 5 % transition in the treatment of patients with ADCHF with dobutamine for treatment with levosimendan within 5 years), the total budget costs will amount to 289 916 431.92 UAH.

**Key words:** levosimendan, inotrope support, acute decompensated chronic heart failure, dobutamine.



## Лікування міокардиту: сучасні підходи та перспективні напрямки

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова,  
Р.М. Кириченко, А.С. Козлюк, Й.Й. Гіреш, Є.Ю. Тітов

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

Вибір адекватної тактики лікування міокардиту сьогодні особливо актуальний, причому найбільш дискусійними серед сучасних науковців і лікарів-практиків є питання щодо призначення етіотропного й патогенетичного лікування. Одна з найважливіших і найскладніших проблем на сучасному етапі – розроблення адекватних схем етіотропного і патогенетичного лікування важкого хронічного міокардиту, оскільки до цього часу єдиною рекомендованою стратегією залишається терапія серцевої недостатності згідно із сучасними рекомендаціями. Призначення етіотропної терапії хворим з міокардитом може бути доцільним у гострій фазі захворювання й обов'язково повинно враховувати результати ендоміокардіальної біопсії. Імуносупресивну терапію слід застосовувати тільки в пацієнтів з тяжким перебігом міокардиту за наявності незаперечних доказів активного запального процесу в міокарді з обов'язковим проведенням повторних обстежень після завершення її курсу для контролю безпечності й ефективності. За наявності дилатації порожнини лівого шлуночка і зниженої фракції викиду лівого шлуночка основою для лікування міокардиту є виконання пацієнтом режимних обмежень та застосування стандартної терапії серцевої недостатності згідно із сучасними рекомендаціями. Тим не менше, залишаються дискусійними велика кількість питань, що стосуються тактики ведення хворих з міокардитом, тому провідні вітчизняні й зарубіжні спеціалісти визнають необхідність проведення подальших досліджень, спрямованих на оцінку ефективності етіотропної та патогенетичної терапії.

**Ключові слова:** міокардит, патогенетична терапія, імуносупресанти, глюкокортикоїди.

**В**ибір адекватної тактики лікування міокардиту сьогодні особливо актуальний, причому найбільш дискусійними серед сучасних науковців і лікарів-практиків є питання щодо призначення етіотропного й патогенетичного лікування. Одна з найважливіших і найскладніших проблем на сучасному етапі – розроблення адекватних схем етіотропного та патогенетичного лікування важкого хронічного міокардиту, оскільки до цього часу єдиною рекомендованою стратегією залишається терапія серцевої недостатності (СН) згідно із сучасними рекомендаціями [6, 12, 19, 36]. У цьому напрямку проведені дослідження із використанням імуносупресантів, глюкокортикоїдів (ГК), препаратів інтерферону, стовбурових клітин, імуноадсорбції тощо, однак результати цих досліджень суперечливі і, на думку більшості експертів, поки що не можуть бути впроваджені в повсякденну клінічну практику [9, 16].

джен суперечливі і, на думку більшості експертів, поки що не можуть бути впроваджені в повсякденну клінічну практику [9, 16].

### Етіотропна терапія

Серед препаратів для етіотропного лікування гострого міокардиту, які застосовуються у клінічній практиці, необхідно згадати інтерферон- $\beta$  (зокрема дослідження ВІСС) та внутрішньовенний імуноглобулін, однак їх ефективність не має достатньої доказової бази, оскільки ці дослідження проводилися за участю невеликої кількості пацієнтів [38, 41]. Н.Р. Schultheiss та В. Maisch довели, що для ефективного застосування препаратів інтерферону (бетаферон) та імуноглобуліну (IVIg) у

хворих з гострим вірусним міокардитом необхідні результати ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) з проведенням полімеразної ланцюгової реакції, яка б підтвердила наявність вірусних геномів у міокарді, насамперед це стосується ентеровірусів та аденовірусів [31, 40]. У випадку гострого вірусного міокардиту герпесвірусної етіології препарати інтерферону недостатньо ефективні. Застосовують противірусні препарати – ганцикловір і вальганцикловір, знов-таки спираючись на результати ЕМБ [40, 47]. Антибіотикотерапію застосовують при інфекційній природі міокардиту, в разі дифтерійного міокардиту ефективнішим, ніж антибіотики, є дифтерійний анатоксин [12, 43].

### Патогенетична терапія

Патогенетично обґрунтоване лікування міокардиту на сьогодні – одне з найскладніших завдань у кардіології. Дослідження, присвячені пошуку нових підходів до вирішення цієї актуальної проблеми, проводяться протягом останніх 30 років у багатьох кардіологічних центрах [2, 5, 22, 37]. Проте дотепер немає єдиної думки щодо необхідності призначення імуномодифікувальної та імуносупресивної терапії пацієнтам з гострим або хронічним міокардитом навіть за наявності результатів ЕМБ. З одного боку, застосування імуномодифікувальної терапії ГК у комбінації з цитостатиками приводить до зменшення виявів запалення в серцевому м'язі й зниження активності імунопатологічних реакцій, з другого боку – тривале лікування ГК супроводжується затримкою рідини в організмі і посиленням виявів СН, активацією фібротичних змін міокарда з порушенням процесів релаксації серцевого м'яза і подальшим ремоделюванням серця [3, 4, 15, 21].

Ще донедавна вважали, що призначення ГК при міокардиті не можна рекомендувати в рутинній клінічній практиці, з огляду на недостатню ефективність та досить великий спектр побічних дій при тривалому їх використанні [24, 26]. Існувала думка, що застосування ГК у високих дозах може бути доцільним у разі наявності аутоімунного або алергічного міокардиту, гігантоклітинного міокардиту, наявності міоперикардиту, при тяжких ураженнях провідної системи серця та в разі доведеної ефективності при попередньому використанні в конкретного хворого [3, 10, 20]. Однак за останні кілька років думка провідних учених-кардіологів змінилася, й нині з'являється все більше інформації щодо ефективності використання ГК у рутинній клінічній практиці в аспекті зменшення інтенсивності запального процесу в міокарді та більш швидкого відновлення скоротливої здатності серцевого м'яза в пацієнтів з

міокардитом [2, 19, 29, 30]. Більше того, головний аргумент противників використання ГК при міокардиті, що імуносупресивна терапія, пригнічуючи імунну відповідь, може стати причиною активації реплікації вірусів у міокарді й потенціювати прямий цитотоксичний їх вплив, нині все більше піддається сумнівам, оскільки прямий цитотоксичний вплив на кардіоміоцити доведено лише для вірусу Коксаки групи В3, який останні десятиліття досить рідко є етіологічним чинником міокардиту [33, 46].

Першим подвійним сліпим рандомізованим дослідженням, результати якого донині враховують провідні у світі спеціалісти з проблем лікування міокардиту при обговоренні питання про доцільність призначення імуномодифікувальної та імуносупресивної терапії, стало Myocarditis Treatment Trial, що охопило 111 пацієнтів з гістологічно підтвердженим міокардитом і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [37]. Автори встановили, що додавання до стандартної терапії преднізолону і циклоспорину не приводило до статистично значущого збільшення ФВЛШ та показника виживання хворих з міокардитом і в результаті було зроблено висновок, що застосування імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом не слід рекомендувати в рутинній клінічній практиці.

Водночас в іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (TIMIC) із залученням 85 хворих з вірус-негативним гістологічно підтвердженим міокардитом було отримано протилежні результати [18]. Автори встановили, що призначення комбінації преднізолону й азатиоприну приводить до суттєвого збільшення ФВЛШ та зменшення його кінцевого діастолічного об'єму (КДО) у 88 % хворих, у той час як у хворих, які отримували плацебо, навпаки – у близько 80 % суттєвого поліпшення ехокардіографічних показників не відбулося.

Іще одним аргументом на користь ефективності імуномодифікувальної та імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом слугують результати аналізу даних Інсбрукського і Маастрихтського реєстрів, присвячених довготривалому (у середньому 31 місяць) динамічному спостереженню за 209 хворими із запальною кардіоміопатією [34]. Показник виживання без трансплантації серця і величина ФВЛШ у 110 хворих, яким додатково до стандартної терапії СН призначали імуносупресивні агенти, були статистично значуще вищими, ніж у 99 пацієнтів, котрі отримували тільки стандартну терапію СН.

Нещодавно було опубліковано результати метаналізу найбільш авторитетних медичних баз Medline, Embase, Cochrane та Chinese Biomedical

Literature Database, з яких було обрано 9 статей, що представляли результати застосування імунomodифікувальної та імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом [28]. У відібраних 342 хворих, які отримували імуносупресивну терапію, було встановлено статистично значуще краще відновлення ФВЛШ та кінцеводіастолічного розміру лівого шлуночка (ЛШ), однак цей ефект не був достатньо стійким і не мав статистично значущого впливу на частоту трансплантації серця і показник виживання у цих хворих (відношення шансів 1,33; 95 % довірчий інтервал 0,77–2,31;  $p=0,0741$ ). У висновку автори констатують, що імунomodифікувальна та імуносупресивна терапія у хворих з міокардитом може застосовуватися для відновлення ФВЛШ і зменшення його порожнини, особливо в разі недостатньої ефективності стандартної терапії СН, однак необхідним є проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

У табл. 1 представлено досвід використання імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом, починаючи з 1989 р. Основними обмеженнями цих досліджень є невелика кількість хворих та залучення, як правило, тільки одного дослідницького центру. В цілому, аналізуючи їх результати, можна зробити висновок, що імуносупресивна терапія не мала впливу на показники виживання хворих та частоту розвитку серцево-судинних подій, однак позитивно впливала на зменшення розмірів порожнини ЛШ та поліпшення його скоротливої здатності.

### Сучасні схеми імуносупресивної терапії міокардиту

Незважаючи на наявність певного досвіду застосування імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом, описаного у світовій літературі, головними завданнями практичної кардіології сьогодні є: вирішення питання, в яких ситуаціях слід застосовувати імуносупресивну терапію у хворих з міокардитом, як довго і в яких дозах та що може слугувати критерієм її ефективності. У цьому аспекті відповідно до стандартів діагностики й лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України 2020 р. існує алгоритм, затверджений на XX Національному конгресі кардіологів України [1]. Згідно з цим алгоритмом, основним показанням до призначення імуносупресивної терапії ГК є тяжкий перебіг міокардиту, що характеризується одночасною наявністю щонайменше 4 умов з перерахованих нижче:

– зниження систолічного артеріального тиску  $\leq 90$  мм рт. ст.;

– індекс КДО ЛШ  $\geq 95$  мл/м<sup>2</sup> за результатами ехокардіографії;

– зниження ФВЛШ  $< 40$  % та/або зниження поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ  $\leq 9,0$  % за результатами спекл-трекінг ехокардіографії;

– наявність  $\geq 3$  сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, або загального об'єму ураження  $\geq 5$  сегментів ЛШ (у тому числі відстрочене контрастування);

– наявність епізодів нестійкої та/або стійкої шлуночкової тахікардії, фібриляції передсердь, атріовентрикулярної блокади II ступеня і вище;

– наявність II або вище ФК СН за NYHA;

– наявність антитіл до  $\beta_1$ -адренорецептора та кардіального міозину.

Рекомендується застосовувати дексаметазон 8 мг на добу внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів. Далі переходять на пероральний прийом метилпреднізолону в дозі 0,25 мг/кг на добу або преднізолону в еквівалентній дозі (0,31 мг/кг) протягом 3 міс із подальшим зниженням дози на 1–2 мг щотижня до повної відміни. Загальний термін лікування і доза можуть бути скориговані залежно від клінічної ситуації. Застосування імуносупресивної терапії можливе як при гострому, так і при хронічному міокардиті, а основною умовою для її призначення є тяжкий перебіг захворювання.

Нині ведеться активний пошук предикторів позитивної відповіді на призначення імунomodифікувальної та імуносупресивної терапії, і в цьому аспекті не можна залишити поза увагою результати, отримані групою італійських дослідників під керівництвом С. Chimenti [13]. Автори проаналізували результати ЕМБ 237 хворих з вірус-негативним міокардитом: 193 відповідачів на імуносупресивну терапію (за зменшенням ФК СН і збільшенням ФВЛШ) та 44 хворих, у яких на тлі імуносупресивної терапії значущого поліпшення клінічного стану і результатів об'єктивних обстежень не відбулося. Головним висновком із проведеного аналізу стало встановлення одного важливого з практичної точки зору факту: хворі з активною експресією TLR 4-го типу в 98 % випадків мали позитивну відповідь на призначення імуносупресивної терапії. Отримані результати було підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та імуноблотингу – рівень експресії TLR 4-го типу у відповідачів на імуносупресивну терапію був більш ніж у 4 рази вищий, ніж у невідповідачів. Таким чином, можна зробити висновок, що високий рівень експресії TLR 4-го типу на імунних клітинах може стати одним із важливих факторів на користь призначення імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом.

Таблиця 1

**Досвід використання імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом**

Автори, рік	Характеристика хворих	Схема лікування	Основні результати	Недоліки
Latham та співавт., 1989	52 хворих із запальною кардіоміопатією зі зниженою ФВЛШ, 23 з яких отримували преднізолон	Преднізолон 50 мг протягом 2 тиж, далі 30 мг 4 тиж, потім 20 мг 2 тиж із подальшим поступовим зниженням дози	Відсутність статистично значущих змін показника смертності	Недостатня кількість хворих
Samargo та співавт., 1995	68 хворих з дилатацією ЛШ, 43 з них – з гострим міокардитом Хворих розділили на 4 групи	4 групи: 1) контрольна група, що отримувала лікування СН; 2) лікування СН + ГК; 3) лікування СН + ГК + азатіоприн; 4) лікування СН + ГК + циклоспорин	Найбільш виражене зменшення симптоматики СН і поліпшення гемодинамічних показників в 3-й і 4-й групах Рівень смертності суттєво не відрізнявся	Дуже малі групи, неповна рандомізація, хворих переміщували з однієї групи в іншу в ході дослідження
Mason та співавт., 1995	Myocarditis treatment trial 111 хворих з гістологічно підтвердженим міокардитом зі зниженою ФВЛШ	Протягом 24 тиж 19 пацієнтів отримували комбінацію азатіоприну з преднізолоном, 45 – циклоспорин з преднізолоном, 47 – не отримували імуносупресивної терапії Преднізолон призначали в дозі 1,25 мг/кг з поступовим зниженням дози до досягнення дози 0,33 мг/кг, яку хворі приймали до 20-го тижня Азатіоприн у дозі 1 мг/кг 24 тиж Циклоспорин 5 мг/кг 24 тиж	ФВЛШ та рівень смертності в групах хворих статистично значуще не відрізнялися	Невелика досліджувана група Відсутність окремої групи хворих, які отримували ГК без імуносупресантів
Wojnicz та співавт., Circulation, 2001	84 хворих із запальною кардіоміопатією, які додатково до лікування СН отримували ІТ або плацебо Період спостереження – 2 роки	Преднізолон у дозі 1 мг/кг протягом 12 днів, далі зниження дози на 5 мг кожні 5 днів, до досягнення дози 0,2 мг/кг, яка приймалася ще 90 днів Азатіоприн у дозі 1 мг/кг протягом 100 днів	Відсутність впливу на смертність, частоту госпіталізації і частоту трансплантації серця за 2 роки Поліпшення ФВЛШ, КДО та ФК СН під впливом імуносупресивної терапії	Невелика досліджувана група
Frustaci та співавт., 2003	112 хворих з активним міокардитом. У 80 хворих визначався гострий міокардит з дисфункцією ЛШ, з них 41 хворий характеризувався наявністю лімфоцитарного міокардиту із СН, що не піддавалася стандартній терапії Ретроспективне дослідження	41 хворий отримував комбінацію преднізолону з азатіоприном Преднізолон призначали в дозі 1 мг/кг протягом 4 тиж, далі 0,33 мг/кг протягом 5 міс Азатіоприн у дозі 2 мг/кг протягом 6 міс	У 21 хворого на тлі ІТ відзначено збільшення ФВЛШ і зменшення об'ємів ЛШ та поліпшення ФК СН через 6 міс лікування Побічні явища: у 6 хворих розвинулося ожиріння, у 7 – помірної гіпертензії	Відсутність контрольної групи, невелика кількість хворих у групах

Таблиця 1. Продовження

Liao та співавт., 2005	79 хворих з вірусним міокардитом, 40 з яких приймали глюкокортикоїди, 39 – контрольна група	Дексаметазон 20 мг на добу 10 днів, далі преднізолон 30 мг 8 тиж з поступовим зниженням дози до повної відміни	Поліпшення ФВЛШ та збільшення ударного об'єму ЛШ на тлі лікування	Немає даних про супутнє лікування СН
Frustaci та співавт., 2009	TIMIC study 85 хворих з міокардитом із наявністю СН 1-ша група – 43 хворих, які отримували терапію СН та ІТ; 2-га група – 42 хворих, які отримували терапію СН та плацебо	Преднізолон призначали в дозі 1 мг/кг протягом 4 тиж, далі 0,33 мг/кг протягом 5 міс Азатиоприн у дозі 2 мг/кг протягом 6 міс	У 88 % хворих 1-ї групи відзначено поліпшення ФВЛШ та індексу КДО ЛШ через 6 міс Водночас у 2-й групі у 83 % пацієнтів не відзначено позитивної динаміки	
Cilliers та співавт., 2012	Метаналіз 8 досліджень (n=996)	ГК або імуноглобулін порівнювали з плацебо, ацетилсаліциловою кислотою або відсутністю лікування	Не встановлено значущого впливу ГК на розвиток серцевої патології порівняно з ацетилсаліциловою кислотою або імуноглобуліном	Залучення в метааналіз досліджень з невеликою кількістю хворих, недостатня методологія
Chen та співавт., 2013	Метаналіз 8 досліджень (n=719)	ГК порівнювали з плацебо, антивірусними препаратами, стандартною терапією СН	Відсутність впливу ІТ на показники смертності Поліпшення ФВЛШ у хворих, які отримували ІТ	Залучення в метааналіз досліджень з невеликою кількістю хворих
Lu та співавт., 2017	Метаналіз 9 досліджень, що охопили 342 хворих, які отримували стандартну терапію СН та ІТ, та 267 хворих, які отримували тільки стандартну терапію	Метилпреднізолон Азатиоприн Циклоспорин	Відсутність впливу ІТ на показники смертності Поліпшення ФВЛШ як через 3 міс від початку лікування, так і в тривалій перспективі Поліпшення показників, що характеризують кінцеводіастолічні розміри ЛШ у короткий термін	Залучення в метааналіз досліджень з невеликою кількістю хворих
Merken та співавт., Circ. Heart fail., 2018	209 хворих із запальною кардіоміопатією, які отримували стандартну терапію СН, 110 з них додатково отримували ІТ	Преднізолон призначали в дозі 1 мг/кг протягом 1 міс, із подальшим зниженням дози, середній термін лікування – 6,3 міс Азатиоприн у дозі 2 мг/кг протягом 6 міс	Додавання ІТ забезпечувало поліпшення виживання хворих без трансплантації серця, поліпшення ФВЛШ Середній термін спостереження – 31 міс	

ІТ – імуносупресивна терапія; ГК – функціональний клас.

Колектив спеціалістів Mayo Clinic (США) у 2016 р. запропонував алгоритм ведення хворих з міокардитом на основі оцінки ризику розвитку ускладнень із застосуванням різної тактики залежно від ступеня ризику (рисунки) [44]. Згідно з цим алгоритмом, імуносупресивна терапія може бути

рекомендована за наявності високого ризику розвитку ускладнень.

Оцінка ступеня ризику ускладнень передбачає таке:

1. Низький ризик (наявність болю у грудній клітці, надшлуночкових порушень ритму, можливе

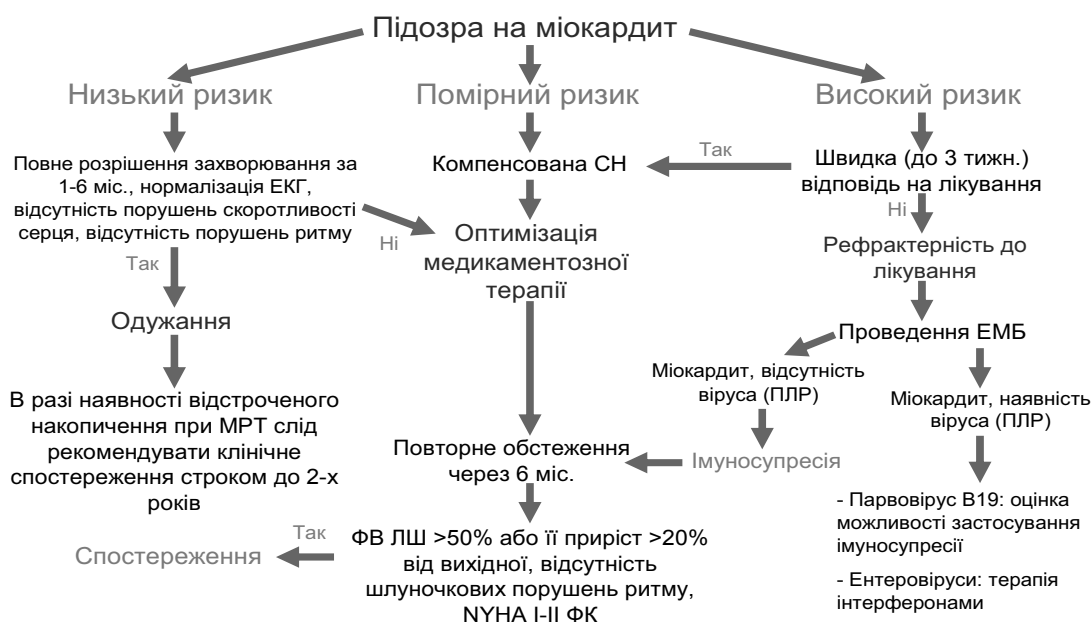


Рисунок. Алгоритм ведення хворих з міокардитом на основі оцінки ризику розвитку ускладнень із застосуванням різної тактики залежно від ступеня ризику.

порушення провідності зі збереженням систолічної функції серця).

2. Помірний ризик – так звана сіра зона (персистентна легка/помірна систолічна дисфункція серця, локальні порушення скоротливості, персистенція змін ЕКГ, наявність відстроченого накопичення контрасту при магнітно-резонансній томографії серця, часті шлуночкові порушення ритму без синкопальних станів).

3. Високий ризик (декомпенсована СН, тяжка дисфункція ЛШ, небезпечні для життя порушення ритму із систолічною дисфункцією серця або без неї, тяжке порушення атріовентрикулярної провідності).

Нарешті необхідно відзначити, що у 2019 р. вийшло третє видання настанов CardioMed, що публікується на електронних ресурсах Європейського товариства кардіологів. Один із розділів настанов присвячений лікуванню запальних уражень міокарда під авторством відомих у світі дослідників у галузі діагностики й лікування міокардиту Н.Р. Schultheiss та F. Escher [40]. Автори запропонували різні схеми імуносупресивної та імуномодифікувальної терапії запальних уражень міокарда, зокрема і хронічного автоімунного міокардиту/запальної кардіоміопатії – запального захворювання міокарда, з яким найчастіше стикаються кардіологи в клінічній практиці (табл. 2).

### Інші підходи до патогенетично обґрунтованого лікування міокардиту

Застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у хворих із міокардитом може

бути рекомендовано тільки у випадку запального ураження перикарда, тобто за наявності периміокардиту, причому перевагу слід надавати ібупрофену та ацетилсаліциловій кислоті [27, 29]. В інших випадках НПЗЗ не використовуються і навіть не згадуються в сучасній світовій літературі як група препаратів, що має перспективи до застосування у хворих з міокардитом – це можна пояснити тим, що застосування НПЗЗ супроводжується затримкою натрію й рідини в організмі і посиленням виявів СН [32, 42].

Одним із перспективних методів лікування хронічного автоімунного міокардиту є імуносорбція, основний принцип якої – механічне видалення із кровообігу автоантитіл до міокарда шляхом застосування спеціальних колонок, що може забезпечувати селективне або неселективне видалення антитіл до певних структур міокарда. Так, у кількох дослідженнях було показано, що застосування селективної імуноадсорбції у хворих з міокардитом і дилатаційною кардіоміопатією приводило до зниження активності запального процесу в міокарді, зменшення об'єму ЛШ і збільшення ФВЛШ, поліпшення ФК СН та збільшення показника виживання [23, 25, 45]. У цей час у Німеччині проводиться багатоцентрове рандомізоване дослідження, розпочате у 2007 р., що присвячене вивченню ефектів імуноадсорбції у хворих з дилатаційною кардіоміопатією за участю 200 пацієнтів, перші результати очікуються наприкінці 2020 р. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558584>).

Таблиця 2

**Схеми імуносупресивної та імунomodифікувальної терапії у хворих із запальними ураженнями міокарда**

Гігантклітинний міокардит	Антиімунглобулін 275 мг на 500 мл натрію хлориду за 12–24 год протягом 5 діб Циклоспорин 200 мг на добу протягом 1 року Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тиж, далі зниження дози на 10 мг кожні 2 тиж до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 12-го місяця від початку лікування
Саркоїдоз серця	Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тиж, далі зниження дози на 10 мг кожні 2 тиж до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 6-го місяця від початку лікування
Еозинофільний міокардит	Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тиж, далі зниження дози на 10 мг кожні 3 тиж до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 6-го місяця від початку лікування Азатиоприн 50 мг двічі на добу протягом 6 міс
Хронічний автоімунний міокардит/ запальна кардіоміопатія	Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тиж, далі зниження дози на 10 мг кожні 3 тиж до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 6-го місяця від початку лікування Азатиоприн 50 мг двічі на добу протягом 6 міс
Ентеровірусна/аденовірусна кардіоміопатія	Інтерферон- $\beta$ 4 млн ОД підшкірно кожні 48 год протягом 1-го тижня Інтерферон- $\beta$ 8 млн ОД підшкірно кожні 48 год з 2-го тижня до 6 міс
Рецидиви інфекційного процесу, обумовленого герпесвірусом 6-го типу	Ганцикловір 1000 мг на добу внутрішньовенно 5 діб, далі вальганцикловір 900 або 1800 мг кожні 24 год протягом 6 міс

Ефективність і безпеку застосування блокаторів ендотеліну-1, мезенхімальних стовбурових клітин, колхіцину, біологічної терапії із використанням антитіл до прозапальних цитокінів (анакінра, тоцилізумаб тощо) у хворих з гострим міокардитом потребують подальших досліджень [10, 33, 48, 50].

**Симптоматична терапія**

Призначення терапії хронічної СН згідно із сучасними рекомендаціями, що передбачає інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, а при їх непереносимості – блокатори рецепторів ангіотензину II та  $\beta$ -адреноблокатори із титрацією доз до цільових або максимально переносимих, є основним підходом до лікування хворих з міокардитом зі зниженою ФВЛШ і його дилатацією [36, 39, 42]. При недостатній ефективності й збереженні симптомів СН на тлі максимально переносимих або цільових доз цих препаратів до лікування додають спіронолактон або еплеренон. У пацієнтів із синусовим ритмом у разі неадекватного контролю частоти серцевих скорочень ( $\geq 70$  за 1 хв) на тлі прийому цільових або максимально переносимих доз  $\beta$ -адреноблокаторів за наявності ФВЛШ  $\leq 35$  % до лікування додають івабрадин, а при постійній формі фібриляції передсердь можливе застосування дигоксину [36]. Також у хворих з хронічною СН на сьогодні доведено ефективність застосування комбінації сакубітрілу і валсартану,

яка є альтернативою інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту [42].

Важливою складовою успішного лікування СН є певні режимні заходи, що передбачають обмеження вживання рідини і солі, контроль маси тіла та діурезу на тлі проведення активної діуретичної терапії (як монотерапії, так і комбінації різних груп препаратів) [27, 36]. Обмеження фізичної активності є обов'язковим у веденні хворих, особливо в гострий період міокардиту, адже нині відомо, що фізичні навантаження можуть призводити до стимуляції реплікації вірусу в міокарді та до активації симпатoadреналової системи, результатом чого є посилення запального ушкодження серцевого м'яза [12, 42]. Також хворим із міокардитом необхідно проводити санацію вогнищ хронічних інфекцій за їх наявності та уникати переохолоджень і контактів з особами, які мають гострі респіраторні вірусні інфекції.

Антиаритмічні препарати, антикоагулянти, інотропні агенти, імплантація штучного водія ритму та/або кардіовертера-дефібрилятора, кардіоресинхронізувальна терапія призначаються за наявності відповідних показань, однак їх застосування не має певної специфіки для хворих із міокардитом [14, 21, 35]. Згідно із сучасними рекомендаціями з діагностики та лікування СН за наявності тяжкої, резистентної до лікування СН розглядають питання про проведення кардіоресинхронізувальної терапії в пацієнтів із ФВЛШ  $< 35$  % з блокадою лівої ніжки пучка Гіса або шириною

комплексу QRS  $\geq 150$  мс, а також застосування апаратів гемодинамічної підтримки як своєрідного мосту до трансплантації серця [8, 11, 36].

## Висновки

Таким чином, проблема вибору ефективної тактики лікування міокардиту за відсутності загальноприйнятих рекомендацій залишається однією з найбільш актуальних для сучасної кардіології. Призначення етіотропної терапії хворим з міокардитом може бути доцільним у гострій фазі захворювання і обов'язково повинно враховувати результати ендоміокардіальної біопсії. Імуносупресивну терапію слід застосовувати тільки в пацієнтів з тяжким перебігом міокардиту за наявності незапе-

рених доказів активного запального процесу в міокарді із обов'язковим проведенням повторних обстежень після завершення її курсу для контролю безпеки та ефективності. За наявності дилатації порожнини лівого шлуночка і зниженої фракції викиду лівого шлуночка основою для лікування міокардиту є виконання пацієнтом режимних обмежень та застосування стандартної терапії серцевої недостатності згідно із сучасними рекомендаціями. Тим не менше, залишаються дискусійними велика кількість питань, що стосуються тактики ведення хворих з міокардитом, тому провідні вітчизняні й зарубіжні спеціалісти визнають необхідність проведення подальших досліджень, спрямованих на оцінку ефективності етіотропної та патогенетичної терапії.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт статті – В.К., О.Н., С.Ч.; збір матеріалу, написання тексту – О.Н., С.Ч., Р.К., Н.П., А.К., Й.Г., Є.Т.; редактування тексту – В.К., О.Н.*

## Література

1. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М., Сичов О.С. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування. – К.: Моріон, 2020. – 239 с.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. та ін. Імуносупресивна терапія у хворих на міокардит: обґрунтування для використання в клінічній практиці // Укр. кардіол. журн. – 2019. – № 4. – С. 7 – 18.
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Воронков Л.Г. та ін. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проєкт) // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 15–21.
4. Рябенко Д.В. Современное состояние проблемы миокардитов // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2018. – № 1. – С. 36–42.
5. Чернюк С.В. Прогнозування ефективності імуносупресивної терапії у хворих із гострим міокардитом // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2019. – № 2 (86). – С. 59–65.
6. Чернюк С.В., Козлюк А.С. Вивчення ефективності застосування глюкокортикоїдів у хворих з хронічним міокардитом // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 4. – С. 686–690.
7. Ammirati E., Veronese G., Bottiroli M. et al. Update on acute myocarditis // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2020. doi: 10.1016/j.tcm.2020.05.008.
8. Baksi A.J., Kanaganayagam G.S., Prasad S.K. Arrhythmias in viral myocarditis and pericarditis // Card. Electrophysiol. Clin. – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 269–281. doi: 10.1016/j.cser.2015.03.009.
9. Bracamonte-Baran W., Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 1003. – P. 187–221. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8\_10.
10. Caforio A.L., Marcolongo R., Jahns R. et al. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management // Heart Fail. Rev. – 2013. – Vol. 18 (6). – P. 715–732. doi: 10.1007/s10741-012-9364-5.
11. Caforio A.L., Malipiero G., Marcolongo R., Iliceto S. Myocarditis: a clinical overview // Curr. Cardiol. Rep. – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x.
12. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (33). – P. 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/ehf210.
13. Chimenti C., Verardo R., Scopelliti F. et al. Myocardial expression of Toll-like receptor 4 predicts the response to immunosuppressive therapy in patients with virus-negative chronic inflammatory cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 915–925. doi: 10.1002/ejhf.796.
14. Ebert M., Richter S., Dinov B. et al. Evaluation and management of ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16 (4). – P. 624–631. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.028.
15. Escher F., Kühl U., Lassner D. et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. // Clin. Res. Cardiol. – 2016. – Vol. 105. – P. 1011–1020. doi: 10.1007/s00392-016-1011-z.
16. Esher F., Tschoepe C., Lassner D., Schultheiss H.P. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. // Turc. Cardiol. Dem. Ars. – 2015. – Vol. 43 (8). – P. 739–748. doi: 10.5543/tkda.2015.47750.
17. Frustaci A., Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis // Circulation J. – 2014. – Vol. 79. – P. 4–7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1192.



18. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. // *Eur. Heart J.*– 2009.– Vol. 30.– P. 1995–2002. doi: 10.1093/eurheartj/ehp249.
19. Fung G., Luo H., Qiu Y. et al. Myocarditis // *Circ. Res.*– 2016.– Vol. 118 (3).– P. 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
20. Ginsberg F., Parrillo J.E. Fulminant myocarditis // *Crit. Care Clin.*– 2013.– Vol. 29 (3).– P. 465–483. doi: 10.1016/j.ccc.2013.03.004.
21. Guglin M., Nallamshetty L. Myocarditis: diagnosis and treatment // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.*– 2012.– Vol. 14 (6).– P. 637–651. doi: 10.1007/s11936-012-0204-7.
22. Hase H., Saito T., Yamazaki H. et al. Successful treatment using corticosteroids in early phase of eosinophilic myocarditis with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // *J. Cardiology Cases.*– 2016.– Vol. 14 (6).– P. 177–180. doi: 10.1016/j.jccase.2016.08.006.
23. Herda L.R., Felix S.B., Staudt A. Immunoabsorption in patients with dilated cardiomyopathy. // *Atherosclerosis Supplements.*– 2009.– Vol. 10 (5).– P. 126–128. doi: 10.1016/S1567-5688(09)71826-4.
24. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J., Cooper T.L. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 68 (21).– P. 2348–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937.
25. Ikeda U., Kasai H., Izawa A. et al. Immunoabsorption Therapy for Patients with Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure // *Curr. Cardiol. Rev.*– 2008.– Vol. 4 (3).– P. 219–222. doi: 10.2174/157340308785160534.
26. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. et al. Update on myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012.– Vol. 59 (9).– P. 779–792. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
27. Krejci J., Mlejnek D., Sochorova D., Nemecek P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on pathophysiology, diagnosis and treatment // *BioMed Research International.*– 2016.– P. 1–11. doi: 10.1155/2016/4087632.
28. Lu C., Qin F., Yan Y. et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiovasc. Med.*– 2017.– Vol. 17.– P. 631–637. doi: 10.2459/jcm.000000000000134.
29. Lu M., Samblanet K., Roberts C. Myocarditis: A Heart on Fire // *Curr. Sports Med. Rep.*– 2020.– Vol. 19 (3).– P. 110–112. doi: 10.1249/JSR.0000000000000698.
30. Luyt C.E., Hékimian G., Ginsberg F. What's new in myocarditis? // *Intensive Care Med.*– 2016.– Vol. 42 (6).– P. 1055–1057. doi: 10.1007/s00134-015-4017-5.
31. Maisch B., Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: focus on i. v. immunoglobulins // *Herz.*– 2018.– Vol. 43 (5).– P. 423–430. doi: 10.1007/s00059-018-4719-x.
32. Maisch B., Ristic A.D., Pankuweit S. Inflammatory cardiomyopathy and myocarditis // *Herz.*– 2017.– Vol. 42 (4).– P. 425–438. doi: 10.1007/s00059-017-4569-y.
33. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.*– 2019.– Vol. 6.– P. 48. doi: 10.3389/fcvm.2019.00048.
34. Merken J., Hazebroek M., Van Paassen P. et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy // *Circulation: Heart Failure.*– 2018.– Vol. 11.– P. e004228. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
35. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (23).– P. 1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
36. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
37. Qin F., Yan Y., Liu T., Li J., Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiovasc. Med. Hagerstown.*– 2016.– Vol. 17 (8).– P. 631–637. doi: 10.2459/JCM.000000000000134.
38. Robinson J., Hartling L., Vandermeer B., Klassen T.P. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2015.– Vol. 20 (5).– P. CD004370. doi: 10.1002/14651858.CD00437.
39. Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P. et al. Dilated cardiomyopathy // *Nat Rev Dis Primers.*– 2019.– Vol. 5(1).– P. 32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.
40. Schultheiss H.P., Escher F. Chapter Treatment of myocarditis in ESC CardioMed (3 edn.) / Eds. A.J. Camm, T.F. Luscher, G. Maurer, P.W. Serruys. – Oxford University Press.– 2018. doi: 10.1093/med/9780198784906.003.0368.
41. Schultheiss H.P., Piper C., Sowade O. et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: effects of interferon- $\beta$  treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy // *Clin. Res. Cardiol.*– 2016.– Vol. 105.– P. 763–769. doi: 10.1007/s00392-016-0986-9.
42. Seferovic P.M., Polovina M., Bauersachs J. et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Failure.*– 2019.– Vol. 21.– P. 553–576. doi: 10.1002/ejhf.1461.
43. Shah Z., Mohammed M., Vuddanda V. et al. National Trends, Gender, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Myocarditis // *Am. J. Cardiol.*– 2019.– Vol. 124 (1).– P. 131–136. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.03.036.
44. Sinagra G.F., Anzini M., Pereira N.L. et al. Myocarditis in clinical practice // *Mayo Clin. Proc.*– 2016.– Vol. 91 (9).– P. 1256–1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013.
45. Staudt A., Felix S.B. Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy // *Transfusion and Apheresis Science.*– 2007.– Vol. 37 (2).– P. 187–190. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2007.08.008>.
46. Tschöpe C., Cooper L.T., Torre-Amione G., Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults // *Circ. Res.*– 2019.– Vol. 124 (11).– P. 1568–1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
47. Van Linthout S., Tschöpe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy // *Curr. Opin. Cardiol.*– 2018.– Vol. 33 (3).– P. 325–333. doi: 10.1097/HCO.0000000000000515.
48. Van Tassel B.W., Raleigh J.M., Abbate A. Targeting interleu-

- kin-1 in heart failure and inflammatory heart disease // *Curr. Heart Fail. Rep.*– 2015.– Vol. 12 (1).– P. 33–41. doi: 10.1007/s11897-014-0231-7.
49. Yen C.Y., Hung M.C., Wong Y.C. et al. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.*– 2019.– Vol. 9 (1).– P. 1045–1049. doi: 10.1038/s41598-019-46888-0.
50. Yusuf S.W., Durand J.B., Banchs J. Endocarditis and Myocarditis: A Brief Review // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2012.– Vol. 10 (9).– P. 1153–1164. doi: 10.1586/erc.12.107.

### **Лечение миокардита: современные подходы и перспективные направления**

**В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова, Р.М. Кириченко, А.С. Козлюк, Й.Й. Гиреш, Е.Ю. Титов**

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

Выбор адекватной тактики лечения миокардита на сегодняшний день особенно актуален, причем наиболее дискуссионными среди современных ученых и практикующих врачей являются вопросы о назначении этиотропного и патогенетического лечения. Одна из наиболее важных и сложных проблем на современном этапе – разработка адекватных схем этиотропного и патогенетического лечения тяжелого хронического миокардита, поскольку на данный момент единственной рекомендованной стратегией остается терапия сердечной недостаточности согласно современным рекомендациям. Назначение этиотропной терапии больным с миокардитом может быть целесообразным в острой фазе заболевания и обязательно должно учитывать результаты эндомикардиальной биопсии. Иммуносупрессивную терапию следует применять только у пациентов с тяжелым течением миокардита при наличии неопровержимых доказательств активного воспалительного процесса в миокарде с обязательным проведением повторных обследований после завершения ее курса для контроля безопасности и эффективности. При наличии дилатации полости левого желудочка и сниженной фракции выброса левого желудочка основой для лечения миокардита является выполнение пациентом режимных ограничений и применение стандартной терапии сердечной недостаточности согласно современным рекомендациям. Тем не менее, остаются дискуссионными большое количество вопросов, касающихся тактики ведения больных с миокардитом, поэтому ведущие отечественные и зарубежные специалисты признают необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на оценку эффективности этиотропной и патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** миокардит, патогенетическая терапия, иммуносупрессанты, глюкокортикоиды.

### **Treatment of myocarditis: contemporary approaches and perspective trends**

**V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, N.S. Polenova, R.M. Kirichenko, A.S. Kozliuk, J.J. Giresch, Ye.Yu. Titov**

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

The choice of adequate tactics for the treatment of myocarditis is particularly relevant today, and the most controversial among modern scientists and practitioners is the question of prescribing etiology-based and pathogenetic treatment. One of the most pressing and complex issues at the present stage is the problem of developing adequate schemes for etiology-based and pathogenetic treatment of severe chronic myocarditis, as so far the only recommended strategy is the treatment of heart failure according to current recommendations. The appointment of etiotropic therapy in patients with myocarditis may be appropriate in the acute phase of the disease and must take into account the results of endomyocardial biopsy. Immunosuppressive therapy should be used only in patients with severe myocarditis in the presence of conclusive evidence of active inflammatory process in the myocardium with mandatory re-examination after completion of its course to monitor safety and efficacy. In the presence of dilatation of the left ventricle and a reduced left ventricle ejection fraction, the basis for the treatment of myocarditis is the patient's compliance with dietary restrictions and the use of standard heart failure therapy according to current recommendations. However, a large number of issues related to the management of patients with myocarditis remain debatable, so leading world scientists recognize the need for further research to assess the effectiveness of etiology-based and pathogenetic therapy.

**Key words:** myocarditis, pathogenetic therapy, immunosuppressants, glucocorticoids.

# Визначення ризику, діагностика та попередження кардіотоксичності при застосуванні хіміотерапевтичних препаратів і променевої терапії

Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України

За редакцією В.М. Коваленка, О.Г. Несукай

Укладачі: С.В. Чернюк, С.М. Кожухов, І.А. Крячок, А.С. Козлюк

## Вступ

Рекомендації присвячено питанням оцінки ризику, діагностичним та профілактичним підходам з метою зменшення кардіоваскулярної токсичності внаслідок застосування хіміотерапевтичних препаратів та променевої терапії в пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Швидкий розвиток кардіоонкології відбувся внаслідок прогресу в лікуванні онкологічних захворювань, який привів до значного поліпшення виживання хворих, але також – до збільшення рівня захворюваності й смертності внаслідок побічних кардіотоксичних ефектів лікування [9, 12]. Всеукраїнською асоціацією кардіологів України на основі думки експертів та рекомендаційних документів Асоціації фахівців із серцевої недостатності (HFA), Асоціації фахівців із серцево-судинної візуалізації (EACVI), Кардіоонкологічного комітету Європейського товариства кардіологів (ESC), Європейського товариства з медичної онкології (ESMO), Американського ехокардіографічного товариства створено ці рекомендації, призначені для кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів, онкологів, наукових співробітників, викладачів вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти.

## Серцево-судинні ускладнення внаслідок застосування хіміотерапевтичних препаратів

Терміном «кардіотоксичність» найчастіше визначають прямі побічні наслідки лікування раку для функції і структури серця [35], серед яких найбільш важливими є зниження систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) із подальшим розвитком серцевої недостатності (СН). Найбільш загально-визнаний діагноз кардіотоксичності базується на зниженні фракції викиду (ФВ) ЛШ [31].

Прогнозування виникнення систолічної дисфункції ЛШ є утрудненим, що пов'язано в низці випадків із застосуванням кількох потенційно кардіотоксичних препаратів і приєднанням променевої терапії [15]. Протипухлинні препарати відрізняються за хімічною структурою та механізмами дії, що пояснює варіабельність поширеності дисфункції ЛШ (табл. 1) [35].

Антрацикліни з 1960-х років і донині залишаються першою лінією терапії у складі різних хіміотерапевтичних схем, при цьому чинником, що обмежує їх застосування, є ураження серцево-судинної системи (ССС). Чутливість пацієнтів до антрациклінів характеризується значною варіабельністю. Ризик виникнення антрациклін-інду-

Несукай Олена Геннадіївна, д. мед. н.,  
голов. наук. співр. відділу некоронарних хвороб серця  
та ревматології ДУ «ННЦ "Інститут кардіології  
імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України»  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.  
E-mail: nesukay@yahoo.com

Стаття надійшла в редакцію 27 жовтня 2020 р.

Таблиця 1

**Поширеність дисфункції лівого шлуночка, асоційованої з хіміотерапевтичними препаратами**

Хіміотерапевтичний препарат	Кардіотоксичний вплив
Антрацикліни (залежно від дози)	
Доксорубіцин (адріаміцин)	
400 мг/м <sup>2</sup>	3–5 %
550 мг/м <sup>2</sup>	7–26 %
700 мг/м <sup>2</sup>	18–48 %
Ідарубіцин (> 90 мг/м <sup>2</sup> )	5–18 %
Епірубіцин (> 900 мг/м <sup>2</sup> )	0,9–114 %
Мітоксантон (> 120 мг/м <sup>2</sup> )	2,6 %
Ліпосомальні антрацикліни (> 900 мг/м <sup>2</sup> )	2 %
Алкілувальні агенти	
Циклофосфамід	7–28 %
Іфосфамід	
< 10 г/м <sup>2</sup>	0,5 %
12,5–16 г/м <sup>2</sup>	17 %
Антиметаболіти	
Клофарабін	27 %
Антимікротубулярні агенти	
Доцетаксел	2,3–13 %
Паклітаксел	< 1 %

кованої кардіоміопатії залежить від кумулятивної дози, отриманої за весь час лікування, схеми введення і будь-яких чинників, що підвищують вразливість серця, таких як уже наявні захворювання ССС, артеріальна гіпертензія (АГ), одночасне використання інших хіміотерапевтичних засобів або медіастинальної променевої терапії, похилий вік (табл. 2) [13].

Циклофосфамід, цисплатин, іфосфамід і таксани (паклітаксел і доцетаксел) можуть спричинити дисфункцію міокарда та СН. При застосуванні циклофосфаміду СН виникає відносно рідко, зазвичай протягом кількох днів, і переважно при використанні високих доз (> 140 мг/кг) перед пересадкою кісткового мозку. Кардіотоксичність пов'язана із загальною болісною дозою, похилим віком, комбінованою терапією з іншими протипухлинними засобами і медіастинальним опроміненням. Вплив кожного окремого препарату при їх комплексному застосуванні часто складно оцінити.

Використання моноклональних антитіл (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-емтазин) або

Таблиця 1. Продовження

Хіміотерапевтичний препарат	Кардіотоксичний вплив
Моноклональні антитіла	
Трастузумаб	1,7–20,1 %*
Бевацизумаб	1,6–4 %**
Пертузумаб	0,7–1,2 %
Інгібітори малих молекул тирозинкінази	
Сунітиніб	2,7–19 %
Пазопаніб	7–11 %
Сорафеніб	4–8 %
Дазатиніб	2–4 %
Іматиніб месилат	0,2–2,7 %
Лапатиніб	0,2–1,5 %
Нілотиніб	1 %
Інгібітори протеасом	
Карфілзоміб	11–25 %
Бортезоміб	2–5 %
Інші	
Еверолімус	< 1 %
Темсиролімус	< 1 %

\* При поєднаному лікуванні антрацикліном і циклофосфамідом.

\*\* У пацієнтів, які отримують одночасно антрацикліни.

інгібіторів тирозинкінази (лапатиніб) для пригнічення сигналів рецепторів до людського епідермального фактора росту-2 (РЕФР-2) поліпшує результати лікування в пацієнтів з РЕФР-2-позитивним раком. Ризик кардіотоксичності зростає в пацієнтів із уже наявною серцевою патологією або за умови попереднього прийому антрациклінів (табл. 3).

Деякі з інгібіторів сигнального шляху васкулярного ендотеліального фактора росту (ВЕФР) можуть викликати як зворотний, так і незворотний кардіотоксичний ефект. Інгібітори тирозинкінази (сунітиніб, пазопаніб і акситиніб) викликають дисфункцію серця у 3–15 % пацієнтів і симптомну СН у 1–10 % пацієнтів [29]. При виникненні кардіальної дисфункції оптимальне лікування СН у більшості випадків дозволяє досягнути її регресу.

При застосуванні променевої терапії загальна частота виявлення кардіоваскулярної патології, пов'язаної з опроміненням, варіює в межах

Таблиця 2

**Чинники, асоційовані з ризиком розвитку кардіотоксичності внаслідок лікування антрациклінами**

Фактори ризику
Доза накопичення
Жіноча стать
Вік > 65 років Діти (< 18 років)
Ниркова недостатність
Супутня або попередня променева терапія із захопленням ділянки серця
Супутня хіміотерапія Алкілувальні або антимікротубулярні агенти Терапія імунними агентами та специфічна терапія
Попередні умови Гіпертрофія ЛШ АГ Генетичні чинники

10–30 % протягом 5–10 років після курсів променевої терапії, вона є найбільш частою причиною смерті пацієнтів, що не пов'язана з онкологічним захворюванням [5]. Типовим ускладненням променевої терапії є ексудативний перикардит, можуть виникати також ІХС, клапанна патологія, аритмії (атріовентрикулярна блокада різних градацій, блокада правої ніжки пучка Гіса, синдром слабкості синусового вузла, подовження інтервалу QT, надшлуночкові й шлуночкові порушення ритму серця). Основним патологічним виявом кардіотоксичних ефектів променевої терапії є ураження судин унаслідок утворення вільних радикалів, які порушують структуру ДНК. Дисфункція ендотелію, стимуляція чинників росту і виникнення фіброзу є тригерами ураження ССС [8]. Кардіотоксичний ефект променевої терапії можуть збільшувати хіміотерапевтичні препарати.

**Скринінг, стратифікація ризику кардіотоксичності**

Вихідна оцінка серцево-судинного ризику дуже важлива для правильної інтерпретації подальших змін під час моніторингу пацієнтів, які зазнали впливу кардіотоксичних препаратів та/або променевої терапії на грудну клітку. Початкова оцінка ризику часто здійснюється онкологами, але консультація кардіолога наполе-

Таблиця 3

**Чинники, що пов'язані з ризиком кардіотоксичності анти-РЕФР-2 сполук та інгібіторів ВЕФР**

Сполука	Чинники ризику
Анти-РЕФР-2 сполуки	
Антитіла • Трастузумаб • Пертузумаб • Трастузумаб емтанзин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Попередній або супутній прийом антрациклінів (короткий проміжок часу між застосуванням антрациклінів та анти-РЕФР-2 терапією)</li> <li>• Вік (&gt; 65 років)</li> <li>• індекс маси тіла &gt; 30 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Наявна дисфункція ЛШ</li> <li>• АГ</li> <li>• Попередня променева терапія</li> </ul>
Інгібітор тирозинкінази • Лапатиніб	
Інгібітори ВЕФР	
Антитіла • Бевацизумаб • Рамуцирумаб	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наявна СН, виражена ІХС або лівостороння вада серця (мітральна недостатність), ішемічна кардіоміопатія</li> <li>• Попередній прийом антрациклінів</li> </ul>
Інгібітори тирозинкінази • Сунітиніб • Пазопаніб • Акситиніб • Нератиніб • Афатиніб • Сорафеніб • Дазатиніб	

ІХС – ішемічна хвороба серця.

гливо рекомендується для пацієнтів групи високого ризику. Високий ризик кардіотоксичності можна визначити за наявністю і кількістю чинників ризику та особливостями терапії пацієнта (табл. 4) [20].

Першим кроком для виявлення пацієнтів з високим ризиком кардіотоксичності є ретельна базова оцінка серцево-судинних чинників ризику (табл. 5), яка повинна передбачати анамнез захворювання, фізикальне дослідження і вихідні показники функції серця [35].

При призначенні хіміотерапевтичних препаратів украй важливо враховувати клінічно значущі вияви кардіотоксичності, які можуть виникати під час або після їх застосування (табл. 6) [20].

Таблиця 4

**Оцінка ризику кардіотоксичності**

Чинники, пов'язані з терапією	Чинники, пов'язані з пацієнтом
<b>Низький ризик кардіотоксичності</b> Менша доза антрациклінів (наприклад, доксорубіцин < 200 мг/м <sup>2</sup> , епірубіцин < 300 мг/м <sup>2</sup> ), ліпосомні форми Трастузумаб без антрациклінів	Вік > 18 років і < 50 років
<b>Середній ризик кардіотоксичності</b> Помірні дози антрациклінів (доксорубіцин 200–400 мг/м <sup>2</sup> та епірубіцин 300–600 мг/м <sup>2</sup> ) Антрацикліни, далі трастузумаб Інгібітори ВЕФР тирозинкінази Інгібітори тирозинкінази Vcr-Abl другого та третього покоління Інгібітори протеасом Комбінація інгібіторів імунної контрольної точки	Вік 50–64 роки 1–2 чинники ризику серцево-судинних хвороб (дисліпідемія, АГ, ожиріння, інсулінорезистентність, куріння)
<b>Високий ризик кардіотоксичності</b> Одночасно антрацикліни і трастузумаб Високі дози антрациклінів (доксорубіцин ≥ 400 мг/м <sup>2</sup> або епірубіцин ≥ 600 мг/м <sup>2</sup> ) Помірні дози антрациклінів та променева терапія лівої грудної клітки Підвищений серцевий тропонін після антрациклінів до терапії, орієнтованої на РЕФР-2 Високодозна променева терапія центральної частини грудної клітки, включаючи серце в опромінену полі ≥ 30 Гр Інгібітори ВЕФР тирозинкінази після попередньої хімотерапії антрациклінами	Вік ≥ 65 років > 2 чинників ризику серцево-судинної хвороби (АГ, дисліпідемія, ожиріння, куріння) Цукровий діабет Наявна серцево-судинна хвороба: ІХС, захворювання периферичних артерій, кардіоміопатія, тяжка клапанна хвороба серця, СН Знижена або нижня межа норми ФВ ЛШ (50–54 %) до лікування Попередня терапія раку

Таблиця 5

**Вихідні чинники ризику кардіотоксичності**

Наявне захворювання міокарда	Демографічні та інші серцево-судинні чинники ризику
СН зі збереженою або зниженою ФВ ЛШ Безсимптомна дисфункція ЛШ (ФВ ЛШ < 50 % або підвищення рівня натрійуретичного пептиду*) Дані про ІХС (попередній інфаркт міокарда, стенокардія, черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування, ішемія міокарда) Вада серця помірного і вираженого ступеня з гіпертрофією ЛШ або ураженням ЛШ АГ з гіпертрофією ЛШ Гіпертрофічна кардіоміопатія Дилатаційна кардіоміопатія Рестриктивна кардіоміопатія Саркоїдоз серця із залученням міокарда Виражені порушення серцевого ритму (фібриляція передсердь, шлуночкові тахіаритмії)	Вік (діти < 18 років; > 50 років для трастузумабу; > 65 років для антрациклінів) Сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань (< 50 років) АГ Цукровий діабет Гіперхолестеринемія
Попереднє кардіотоксичне лікування онкологічних хвороб	Фактори ризику способу життя
Попереднє застосування антрациклінів Попередня променева терапія грудної клітки або середостіння	Куріння Надмірне вживання алкоголю Ожиріння Малорухливий спосіб життя

\* Рівень натрійуретичного пептиду (НУП) > 100 пг/мл або N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) > 400 пг/мл без альтернативних причин.

Таблиця 6

**Класи хіміотерапевтичних препаратів та базовий ризик ураження серцево-судинної системи і супутньої серцево-судинної токсичності**

Класи хіміотерапевтичних препаратів	Кардіотоксичність пов'язана з лікуванням
Антрацикліни (доксорубіцин, епірубіцин, даунорубіцин, ідарубіцин)	СН Асимптомна систолічна дисфункція ЛШ Передсердна і шлуночкова аритмія
Анти-РЕФР-2 терапія (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб емтанзин, лапатиніб, нератиніб, тукатиніб)	СН Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ АГ
Інгібітори ВЕФР Інгібітори тирозинкінази (сунітиніб, пазопаніб, сорафеніб, акситиніб, тивозаніб, кабозантиніб, регорафеніб, ленватиніб, вандетиніб) і антитіла (бевасизумаб, раміцирумаб)	АГ СН Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ Ішемія міокарда та інфаркт міокарда Подовження інтервалу QTc
Багатоцільові інгібітори кінази: Інгібітори тирозинкінази другого та третього покоління BCR-ABL (понатиніб, нілотиніб, дасатиніб, бозутиніб)	Артеріальний тромбоз (інфаркт міокарда, інсульт та обструктивне захворювання периферичних артерій) Венозна тромбоемболія АГ СН і безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ Атеросклероз Подовження інтервалу QTc Легенева гіпертензія
Інгібітори протеасом (карфілзоміб, бортезоміб, іксазоміб)	СН Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ
Імуномодулятори (леналідомід, помалідомід)	Ішемія міокарда та інфаркт міокарда Передсердні та шлуночкові аритмії Венозна тромбоемболія Артеріальний тромбоз АГ
Комбіновані інгібітори RAF та MEK (дабрафеніб + траметиніб, вемурафеніб + кобіметиніб, енкаорафеніб + бініметиніб)	СН Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ АГ Подовження інтервалу QTc
Лікування андрогенної депривації	Атеросклероз
Агоністи GnRH (гозерелін, лейпрорелін)	Ішемія міокарда та інфаркт міокарда
Антиандрогени (абіратерон)	Цукровий діабет АГ
Імунні інгібітори контрольних точок Антипрограмовані інгібітори клітинної смерті 1 (ніволумаб, пембролізумаб) Антицитотоксичний інгібітор білка 4, асоційований з Т-лімфоцитами (іпіліліумаб) Антипрограмовані інгібітори ліганду клітинної смерті 1 (авелумаб, атезолізумаб, дурвалумаб) Антипрограмовані інгібітори клітинної смерті 1 (рівеньлумаб, пембролізумаб)	Міокардит, включаючи фульмінантний міокардит Перикардит Незапальна СН Шлуночкові аритмії Атріовентрикулярна блокада Гострі коронарні синдроми, включаючи розрив атеросклеротичної бляшки та васкуліт

Таблиця 7

**Параметри ехокардіографії для скринінгу і моніторингу кардіотоксичності**

Показник	Клінічно важливі зміни	Коментар
<b>Розмір та функція ЛШ</b>		
ФВ ЛШ за Сімпсоном за допомогою 2D, або (напівавтоматичного) 3D	Падіння > 10 % (відсоткові пункти) для 2D, > 5 % для 3D від значення попередньої оцінки	Зниження ФВ ЛШ до значення 40–50 % пропонує розпочати кардіопротекцію
2D/3D глобальна поздовжня деформація міокарда	Відносне зниження на > 10–15 % від значення перед лікуванням та до нижчої межі норми	Середнє з трьох верхівкових доступів; не використовувати значення одного вимірювання
ЛШ 2D/3D систолічний і діастолічний об'єми	Збільшення на 15 мл для КСО, 30–35 мл для КДО	Збільшення об'ємів відображає ремоделювання і стан рідини fluid status
<b>Функція ПШ, тиск у легеневій артерії та волемія</b>		
Маркери систолічної функції ПШ	TAPSE < 1,7 см, FAC < 35 %, деформація вільної стінки ПШ < 20 %, 3D ФВ ПШ 45 %	Показує прогностичне значення при СН та легеневій гіпертензії
Швидкість ТР	Пік систолічної швидкості ТР > 2,8 м/с	Вказує на ймовірну легеневу гіпертензію
Діаметр НПВ, колапс при вдиху	Розширення > 2,1 см або звуження < 1,3 см	Відноситься до гіперволемії або зневоднення відповідно

ПШ – правий шлуночок; КСО – кінцевосистолічний об'єм; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; ТР – трикуспідальна регургітація; НПВ – нижня порожниста вена; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; FAC – фракційна зміна площі.

**Методи діагностики токсичного ураження міокарда, класифікація кардіотоксичності**

Вибір методів залежить від досвіду, їх доступності та кількох важливих ключових принципів [35]:

- Використовувати один і той самий метод візуалізації та/або біомаркери для моніторингу протягом усього періоду лікування. Зміна методів або біомаркерів **суворо не рекомендується**.

- Надавати перевагу методам і тестам з найкращою відтворюваністю.

- Методи візуалізації, що забезпечують додаткову клінічну інформацію, є пріоритетними (дослідження функції правого шлуночка, тиску в легеневій артерії, оцінка функції клапанного апарату, перикарда).

- У разі можливості перевагу надавати високоякісній візуалізації без використання променевого навантаження.

Періодичність та частота проведення візуалізаційної оцінки та/або відбору проб біомаркерів повинна залежати від конкретного випадку лікування онкологічної патології, загальної кумулятивної дози кардіотоксичної хімотерапії, змісту протоколу, його тривалості та початкового рівня серцево-судинного ризику.

Для скринінгу і виявлення кардіотоксичних ускладнень використовують методи діагностичної візуалізації (ехокардіографію (ЕхоКГ), магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця) і біомаркери (тропонін, НУП) [35].

ЕКГ рекомендовано проводити всім хворим до і під час лікування, особливо в пацієнтів, які отримували препарати, що подовжують інтервал QT (див. табл. 6).

ЕхоКГ є методом вибору для виявлення дисфункції міокарда, її необхідно регулярно проводити при значному (> 10 %) зниженні ФВ ЛШ на тлі кардіотоксичної терапії протягом усього періоду лікування онкопатології [6, 18, 35]. Слід зазначити, що існують різні визначення кардіотоксичності на основі ФВ ЛШ. Європейське товариство кардіологів рекомендує визначати ФВ ЛШ < 50 % як нижній поріг, що відповідає визначенню кардіотоксичності, котрий зазвичай використовується в реєстрах та клінічних дослідженнях в онкології (табл. 7) [35].

Тривимірний (3D) ЕхоКГ забезпечує найкращу відтворюваність при вимірюванні ФВ ЛШ, але залежить від якості зображення, доступності й досвіду оператора [17, 36]. У разі відсутності 3D ЕхоКГ для вимірювання об'ємів і ФВ ЛШ рекомендується двомірний (2D) біплановий метод Сімпсона.



Таблиця 8

**Діагностичні підходи до визначення кардіотоксичності**

Методика	Діагностичні критерії	Переваги	Основні обмеження
Радіонуклідна вентрикулографія	> 10 % зниження ФВ ЛШ < 50 % підтверджує кардіотоксичність	Відтворюваність	Накопичення радіаційного опромінення Обмежена інформація про структуру і функцію інших структур серця
MPT	Зазвичай використовується при неінформативності інших методів або для підтвердження наявності дисфункції ЛШ, якщо ФВ ЛШ є граничною	Точність відтворення Виявлення дифузного міокардіального фіброзу в режимах T1/T2 і оцінка фракції позаклітинного об'єму	Обмежена доступність Особливості пацієнта (клаустрофобія, неможливість тривалої затримки дихання)
Серцеві біомаркери Тропонін I Високочутливий тропонін I НУП NT-proBNP	Підвищення значень при прийомі антрациклінів Рутинне визначення показників НУП і NT-proBNP для виявлення пацієнтів з високим ризиком потребує уточнення	Точність відтворення Широка доступність Висока чутливість	Недостатня достовірність невеликих підйомів Мінливість результатів Значення рутинного спостереження чітко не встановлена

Експерти Американського ехокардіографічного товариства та Європейської асоціації фахівців із серцево-судинної візуалізації пропонують визначати кардіотоксичність при зниженні ФВ ЛШ на > 10 % відносно референтного значення < 53 %, яке необхідно підтвердити при повторному дослідженні через 2–3 тижні, і його можна додатково класифікувати як симптомне або безсимптомне або оцінити щодо оборотності. Оборотною вважається відновлення до 5 % від базового рівня; частково оборотною – поліпшення на  $\geq 10\%$  від найнижчого значення, але якщо залишається > 5 % нижче від базового рівня; необоротною – поліпшення на < 10 % від найнижчого значення, якщо залишається > 5 % нижче від базового значення [26].

Недавні дослідження довели важливість оцінки деформації для раннього виявлення дисфункції ЛШ на тлі протипухлинної терапії, за допомогою глобальної позовжньої деформації міокарда (ГПД) можливе прогнозування подальшого зниження ФВ ЛШ [2, 22, 23, 30]. Зниження відсотка ГПД більш ніж на 15 % від вихідного рівня вважається патологічним і є маркером ранньої субклінічної дисфункції ЛШ. Останні дослідження довели важливість оцінки функції правого шлуночка [1, 27, 34, 37].

Оцінка функції ЛШ за допомогою селективної радіонуклідної ангіографії не рекомендується в якості першої лінії у зв'язку з ризиком радіаційного опромінення та обмеженою інформацією щодо стану серця і гемодинаміки (табл. 8) [35].

MPT серця з контрастуванням гадолінієм є золотим стандартом у визначенні ФВ ЛШ, а також корисним способом оцінки структури і функції серця [14]. Використання T2 і T1 режимів MPT серця і

фракції позаклітинного об'єму дозволяє визначити характеристики тканин, оцінити дифузний фіброз (зокрема при застосуванні антрациклінів).

Підвищення рівнів серцевих біомаркерів під час проведення кардіотоксичної хіміотерапії може вказувати на ризик розвитку кардіотоксичності й може бути розглянуто як вияв ранніх ішемічних уражень серця [21, 33]. При цьому донині немає чітких доказів щодо необхідності призупинення або переривання хіміотерапії або таргетної терапії на основі результатів дослідження вмісту серцевих біомаркерів.

На основі оцінки клінічного перебігу, параметрів функції ЛШ, рівня серцевих біомаркерів авторами проспективного дослідження CARDIOTOX registry для визначення стратегії раннього виявлення, профілактики та лікування пацієнтів, які отримують потенційно кардіотоксичну протипухлинну терапію, була запропонована класифікація кардіотоксичності, яка визначалася за наявності нового або погіршення ураження/дисфункції міокарда від початкового рівня протягом медіани 24-місячного спостереження (табл. 9) [19].

Результати дослідження показали, що під час спостереження кардіотоксичність виявлено у 37,5 % пацієнтів: 31,6 % з легким, 2,8 % середньої тяжкості та 3,1 % з тяжким ураженням міокарда. Рівень смертності у групі вираженої кардіотоксичності становив 22,9 смерті на 100 пацієнто-років проти 2,3 смерті на 100 пацієнто-років у легкій та помірно тяжкій групах [19].

Нещодавно дослідниками королівської лікарні Бромптон була запропонована практична клінічна стратегія, заснована на визначенні шести категорій кардіотоксичності, спрямована на поліп-

Таблиця 9

**Класифікація кардіотоксичності**

Кардіотоксичність	Ознаки
Відсутня (норма)	Немає доказів ураження/дисфункції міокарда. Безсимптомні пацієнти з нормальними рівнями біомаркерів та параметрами функції ЛШ
Легка	Безсимптомні пацієнти з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ з підвищеними рівнями біомаркерів або принаймні одним додатковим аномальним параметром ЕхоКГ (збільшення КСО ЛШ, вушко лівого передсердя $> 30 \text{ см}^2$ , $10\%$ зниження ФВ ЛШ до ФВ ЛШ $< 53\%$ , середнє $E/E' > 14$ , ГПД більше – $18\%$ , відносне зменшення ГПД від вихідного рівня на $15\%$ )
Помірна	Безсимптомні пацієнти з ФВ ЛШ $\geq 40\%$ і $< 50\%$ зі збільшенням рівня біомаркерів або без нього або іншими порушеннями функції ЛШ
Виражена	Пацієнти з безсимптомним зменшенням ФВ ЛШ $< 40\%$ або клінічною СН [28]

шення прогнозу серцево-судинної хвороби та продовження лікування раку в пацієнтів з високим ризиком [24].

I. Рання біохімічна кардіотоксичність: нове підвищення рівня НУП або тропоніну I але з нормальною серцевою візуалізацією.

II. Рання функціональна кардіотоксичність: нове зменшення ГПД або діастолічна дисфункція III–IV ступеня та нормальні рівні біомаркерів.

III. Змішана кардіотоксичність: показник ФВ ЛШ у нормі з аномальними рівнями біомаркерів та параметрами ГПД / діастолічної дисфункції.

IV. Симптоматична СН зі збереженою ФВ.

V. Безсимптомна систолічна дисфункція ЛШ: нове зниження ФВ ЛШ до  $< 50\%$  або зниження ФВ ЛШ  $> 10\%$  до ФВ ЛШ  $< 55\%$ .

VI. Симптомна систолічна дисфункція ЛШ: симптомне зниження ФВ ЛШ  $< 50\%$  або зменшення ФВ ЛШ  $> 10\%$  до ФВ ЛШ  $< 55\%$ .

### **Стратегії попередження та зменшення кардіоваскулярних ускладнень лікування раку**

Пацієнти з онкологічним захворюванням, які планують або проходять лікування кардіотоксичними засобами, мають високий ризик розвитку СН і повинні отримувати відповідну терапію, крім того, обов'язковим є жорсткий контроль факторів ризику виникнення захворювань ССС [35]. Якщо базовий кардіотоксичний ризик є високим (див. табл. 4), наявна симптомна СН або безсимптомна дисфункція серця (зменшення ФВ ЛШ  $> 10\%$  від граничного значення  $\geq 50\%$ ) або планується призначення препаратів антрациклінового ряду у високій загальній кумулятивній дозі ( $> 250\text{--}300 \text{ мг/м}^2$  доксорубіцину або її еквівалент), слід призначити інгібітор ангіотензиперетворювального ферменту (ІАПФ) або (при непереносимості) блокатор рецепторів ангіотензину II

(БРА) та/або  $\beta$ -адреноблокатор, які зменшують ураження, пов'язані з кардіотоксичністю протипухлинних препаратів (табл. 10) [35]. На тлі протипухлинного лікування, особливо при кардіотоксичній хімотерапії, за наявної гіперліпемії доцільне призначення ліпідознижувальної терапії [7, 35]. Дексразоксан<sup>1</sup> є схваленим препаратом як первинно профілактичний кардіопротектор в окремих популяціях пацієнтів, які отримують антрацикліни в дозі  $> 300 \text{ мг/м}^2$ , але широко не застосовується у зв'язку з потенційним ризиком зниження ефективності антрациклінів [7]. Пацієнти, які мали серцево-судинні захворювання до початку лікування онкологічної патології, повинні бути проконсультовані спеціалістом з кардіоонкології, а вибір хімотерапевтичного препарату й умов його призначення повинен бути погоджений із командою кардіоонкологів.

У пацієнтів з низьким ризиком кардіотоксичності необхідно оцінювати функцію ЛШ при ЕхоКГ після кожних 4 циклів анти-РЕФР-2 терапії або після прийому  $200 \text{ мг/м}^2$  доксорубіцину (або еквівалента). Частіший контроль лікування може бути розглянутий для пацієнтів з патологічним вихідними даними ЕхоКГ і в осіб з високим вихідним ризиком кардіотоксичності (див. табл. 4). Спостереження протягом усього життя рекомендовано проводити особам, які перенесли в дитинстві рак, та хворим, які завершили хімотерапію антрациклінами у високих дозах ( $> 300 \text{ мг/м}^2$  доксорубіцину або еквіваленту). Пацієнтам, у яких розвинулися ознаки кардіотоксичності під час лікування, а також тим, у кого було розпочато лікування кардіопротективними препаратами, наступне ехокардіографічне обстеження може проводитися через 1 і 5 років [35].

Пацієнтам, у яких застосовували променевою терапію в ділянці середостіння, рекомендоване обстеження щодо виявлення ІХС та ішемії, ураження клапанів серця навіть за відсутності симп-

<sup>1</sup> Препарат в Україні не зареєстрований.

Таблиця 10

**Стратегії зниження кардіотоксичного впливу хіміотерапії**

Препарат	Потенційний кардіопротективний засіб впливу
Усі хіміотерапевтичні засоби	Виявлення й усунення факторів ризику виникнення захворювань ССС
	Лікування коморбідної серцевої патології (СН, АГ, ІХС тощо)
	Подовження інтервалу QT та шлуночкова тахікардія Уникнення призначення препаратів, що подовжують інтервал QT Усунення електролітного дисбалансу
	Мінімізація впливу на серце
Антрацикліни та їх аналоги	Обмеження кумулятивної дози на рівні: Даунорубіцин < 800 мг/м <sup>2</sup> Доксорубіцин < 360 мг/м <sup>2</sup> Епірубіцин < 720 мг/м <sup>2</sup> Мітоксантрон < 160 мг/м <sup>2</sup> Ібарубіцин < 150 мг/м <sup>2</sup>
	Викорстання альтернативних форм введення (ліпосомальний доксорубіцин) або тривалих інфузій
	Декстразоксан як альтернатива
	ІАПФ або БРА
	Бета-адреноблокатори
	Статини
	Аеробні фізичні навантаження
	Трастузумаб
	Бета-адреноблокатори

томів, починаючи через 5 років після лікування і далі принаймні кожні 3–5 років [7].

**Нефармакологічні способи кардіопротекції**

Перші рекомендації щодо фізичних вправ для онкохворих були опубліковані Американською колегією спортивної медицини у 2010 р. і оновлені у 2019 р. [3]. Постулюється, що фізичні тренування загалом безпечні для тих, хто пережив рак, і кожен повинен «уникати бездіяльності». Рекомендується дотримання здорового способу життя (дієта, відмова від куріння, регулярні фізичні вправи, контроль маси тіла). Хворим з онкопатологією рекомендовані регулярні фізичні вправи під час та після терапії раку для зменшення втоми, пов'язаної з раком, і поліпшення якості життя, фізичної підготовленості та прогнозу [7, 25]. На цей час аеробні фізичні навантаження розглядаються як перспективний нефармакологічний спосіб впливу на кардіотоксичність, зумовлену прийомом хіміотерапевтичних препаратів (табл. 11) [35].

Перед фізичними вправами високої інтенсивності рекомендована оцінка загального та онкологічного

Таблиця 11

**Можливі позитивні ефекти від фізичних вправ під час та/або після хіміотерапії**

<b>Поліпшення</b>
Кардіореспіраторних показників
Будови тіла (зменшення відкладання жиру, збереження м'язової маси)
Функції імунної системи
М'язової сили і гнучкості
Настрою, самооцінки і зовнішнього вигляду
Можливостей завершення курсів хіміотерапії
<b>Зменшення</b>
Кількості побічних ефектів (нудота, запаморочення, біль)
Тривалості госпіталізацій
Ступеня вираження депресії, стресу, схвильованості

специфічного стану пацієнта, в тому числі навантажувальні стрес-тести [25]. Особам, які отримували кардіотоксичну терапію, перед виконанням фізичних вправ високої інтенсивності рекомендується проведення ЕхоКГ. Відносні й абсолютні протипоказання до фізичних вправ зведені в табл. 12 [25].

Таблиця 12

**Відносні та абсолютні протипоказання до деяких або до всіх видів фізичної активності, фізичних вправ та спорту у хворих з онкопатологією**

Відносні протипоказання
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нещодавній приріст маси тіла (&gt; 2 кг протягом 3 днів до вправи)</li> <li>• Зниження систолічного артеріального тиску &gt; 10 мм рт. ст. під час вправи</li> <li>• Шлуночкова аритмія в стані спокою або під час фізичних вправ</li> <li>• Частота скорочень серця у спокої &gt; 100 за 1 хв</li> <li>• Неврологічна токсичність &gt; 2-го ступеня</li> <li>• Безсимптомні центральні неврологічні ураження</li> <li>• Безсимптомні кісткові метастази</li> </ul>
Абсолютні протипоказання
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогресивне збільшення задишки при відпочинку або під час фізичних вправ протягом 3–5 днів, що передують вправі</li> <li>• IV функціональний клас за NYHA</li> <li>• Неконтрольований цукровий діабет</li> <li>• Гостра хвороба або лихоманка</li> <li>• Недавня емболія</li> <li>• Нелікований тяжкий тромбофлебіт</li> <li>• Міокардит або активний перикардит</li> <li>• Гематологічна токсичність: тромбоцити &lt; 50 000 в 1 мм<sup>3</sup>, лейкоцити &lt; 1500 в 1 мм<sup>3</sup>, гемоглобін &lt; 8 г/дл</li> <li>• Симптоматичні центральні неврологічні ураження</li> <li>• Остеолітичні або больові кісткові метастази</li> </ul>

Останнім часом активно розглядаються питання кардіоонкологічної реабілітації для поліпшення результатів лікування серцево-судинних захворювань у хворих з онкопатологією після специфічної терапії [11]. Пацієнти зі зниженим фізичним навантаженням можуть починати з 2-3 занять на тиждень тривалістю 10–30 хв низької та середньої інтенсивності: ходьба, повільний велосипед

або біг підтюпцем та гімнастика. При задовільній переносимості частота, тривалість та інтенсивність вправ можуть бути збільшені до 5 і більше занять на тиждень тривалістю 20–60 хв вправ від помірної до високої інтенсивності, таких як ігри з м'ячем, їзда на велосипеді, біг підтюпцем, плавання та гірські лижі [32].

**Висновки**

Кардіоонкологія органічно розвинулася як нова дисципліна в серцево-судинній медицині внаслідок серцево-судинних несприятливих наслідків значних успіхів у лікуванні раку [4]. Тісна співпраця між онкологами, кардіологами та суміжними медичними працівниками має забезпечувати надання оптимальної допомоги хворим на рак на основі найкращого сучасного клінічного досвіду [16]. Проблема кардіотоксичності й ураження серцево-судинної системи у зв'язку зі значною поширеністю онкологічної патології та наслідками її лікування вимагає моніторингу стану серцево-судинної системи щодо потенційних побічних ефектів на різних етапах лікування хворих з онкопатологією та при довгостроковому спостереженні з огляду на можливий розвиток пізніх серцево-судинних ускладнень і створення міждисциплінарних команд із залученням спеціалістів з кардіології, онкології та інших суміжних галузей. Застосування стратегій скринінгу і моніторингу у хворих на рак допоможе запобігти потенційній довгостроковій захворюваності на серцево-судинні захворювання та смертності, пов'язаній з онкологічними методами лікування. Навчання медичних працівників, зокрема кардіологів та онкологів, нарівні з пацієнтами щодо важливості збереження здоров'я серцево-судинної системи допоможе отримати найкращі клінічні результати щодо протипухлинного лікування та профілактики серцево-судинних захворювань [10, 12].

**Література**

1. Amsallem M., Mercier O., Kobayashi Y. et al. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease // *JACC Heart Fail.*– 2018.– Vol. 6 (11).– P. 891–903. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.022.
2. Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L. et al.; International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group // *Lancet Oncol.*– 2015.– Vol. (3).– P. 123–136. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70409-7.
3. Campbell K.L., Winters-Stone K.M., Wiskemann J. et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable // *Med. Sci Sports Exerc.*– 2019.– Vol. 51 (11).– P. 2375–2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116.
4. Campia U., Moslehi J.J., Amiri-Kordestani L. et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.*– 2019.– Vol. 139 (13).– P. 579–602. doi: 10.1161/CIR.0000000000000641.
5. Carver J.R., Shapiro C.L., Ng A. et al.; ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects // *J. Clin. Oncol.*– 2007.– Vol. 1 (25).– P. 3991–4008. doi: 10.1200/JCO.2007.10.9777.
6. Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T. et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. J. Heart Fail.*– 2020.– Vol. 4. doi: 10.1002/ejhf.1957.

7. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al.; Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Ann. Oncol.*– 2020.– Vol. 31 (2).– P. 171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
8. Darby S.C., Cutter D.J., Boerma M. et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*– 2010.– Vol. 76 (3).– P. 656–665. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
9. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 // *Eur. J. Cancer.*– 2013.– Vol. 49 (6).– P. 1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
10. Ganatra S., Hayek S.S. Cardio-Oncology for GenNext: A Missing Piece of the Training Puzzle // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 71 (25).– P. 2977–2981. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.008.
11. Gilchrist S.C., Barac A., Ades P.A. et al.; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.*– 2019.– Vol. 39 (21).– P. 997–1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.
12. Hayek S.S., Ganatra S., Lenneman C. et al. Preparing the Cardiovascular Workforce to Care for Oncology Patients: JACC Review Topic of the Week // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2019.– Vol. 73 (17).– P. 2226–2235. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.041.
13. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology // *Mayo Clin. Proc.*– 2014.– Vol. 89 (9).– P. 1287–1306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
14. Jordan J.H., Todd R.M., Vasu S., Hundley W.G. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 11 (8).– P. 1150–1172. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.004.
15. Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R. et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126 (23).– P. 2749–2763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.
16. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation // *Eur. Heart J.*– 2019.– Vol. 40 (22).– P. 1756–1763. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453.
17. Lang R.M., Addetia K., Narang A., Mor-Avi V. 3-Dimensional Echocardiography: Latest Developments and Future Directions // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 11 (12).– P. 1854–1878. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.024.
18. Liu J., Banchs J., Mousavi N. et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 11 (8).– P. 1122–1131. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.025.
19. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Añón P. et al.; on behalf of the CARDIOTOX Registry Investigators. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41.– P. 1720–1729. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
20. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society // *Eur. J. Heart Fail.*– 2020.– Vol. 28. doi: 10.1002/ehf.1920.
21. Manrique C.R., Park M., Tiwari N. et al. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction // *Clin. Med. Insights. Cardiol.*– 2017.– Vol. 11.– P. 1–12. doi: 10.1177/1179546817697.
22. Negishi K., Negishi T., Hare J.L. et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2013.– Vol. 26 (5).– P. 493–498. doi: 10.1016/j.echo.2013.02.008.
23. Oikonomou E.K., Kokkinidis D.G., Kampaktis P.N. et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity. A systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol.*– 2019.– Vol. 4 (10).– P. 1007–1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
24. Pareek N., Cevallos J., Moliner P. et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience // *Eur. J. Heart Fail.*– 2018.– Vol. 20 (12).– P. 1721–1731. doi: 10.1002/ehf.1292.
25. Pelliccia A., Sharma S., Gati S. et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 29.– P. 1–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
26. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2014.– Vol. 27 (9).– P. 911–939. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
27. Planek M.I.C., Manshad A., Hein K. et al. Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction // *Cardiooncology.*– 2020.– Vol. 23 (6).– P. 10. doi: 10.1186/s40959-020-00066-8.
28. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. Guidelines for the diagnosis and management heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
29. Qi W.X., Shen Z., Tang L.N., Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 2014.– Vol. 78 (4).– P. 748–762. doi: 10.1111/bcp.12387.
30. Santoro C., Esposito R., Lembo M. et al. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2019.– Vol. 20 (12).– P. 1345–1352. doi: 10.1093/ehjci/jez194.
31. Sanz A.P., Zamorano J.L. «Cardiotoxicity»: time to define new targets? // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (18).– P. 1730–1732. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa013.
32. Squires R.W., Shultz A.M., Herrmann J. Exercise Training and Cardiovascular Health in Cancer Patients // *Curr. Oncol. Rep.*– 2018.– Vol. 20 (3).– P. 27. doi: 10.1007/s11912-018-0681-2.
33. Tadic M., Cuspidi C., Hering D. et al. The influence of chemotherapy on the right ventricle: did we forget something? // *Clin. Cardiol.*– 2017.– Vol. 40 (7).– P. 437–443. doi: 10.1002/clc.22672.
34. Tan L.L., Lyon A.R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*– 2018.– Vol. 20 (7).– P. 55. doi: 10.1007/s11936-018-0641-z.
35. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 21.– P. 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
36. Zhang K.W., Finkelman B.S., Gulati G. et al. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 11 (8).– P. 1059–1068. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.015.
37. Zhao R., Shu F., Zhang C. et al. Early detection and prediction of anthracycline-induced right ventricular cardiotoxicity by 3-dimensional echocardiography // *JACC CardioOnc.*– 2020.– Vol. 2(1).– P. 13–22. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.007.

## Підсумки рецензування статей в «Українському кардіологічному журналі» за 2020 рік

«Український кардіологічний журнал» входить до Переліку наукових фахових видань України із присвоєнням категорії «Б» (Наказ Міністерства освіти і науки України № 1301 від 15.10.2019 р.).

Згідно з політикою журналу всі надіслані в редакцію статті рецензуються (принцип рецензування – подвійне сліпе). Ця процедура здійснюється на засадах конфіденційності та орієнтована на максимально об'єктивне оцінювання змісту наукової роботи, визначення її відповідності вимогам часопису.

Рецензентами журналу є провідні вчені, які проводять дослідження за спеціальністю «кардіологія» і мають за останні три роки не менше однієї публікації у виданнях, внесених до Переліку наукових фахових видань України, або зарубіжних виданнях, що входять у Web of Science та/або Scopus.

Підбиваючи підсумки року, ми щиро дякуємо експертам нашого часопису, які самовіддано працювали, аби поліпшити якість публікацій журналу:

Л.А. Міщенко (Київ);  
О.Й. Жарінов (Київ);  
О.А. Коваль (Дніпро);  
О.Г. Несукай (Київ);  
О.І. Мітченко (Київ);  
В.Й. Целуйко (Харків);  
О.М. Пархоменко (Київ);  
І.Е. Малиновська (Київ);  
О.В. Шумаков (Київ);  
Я.М. Лутай (Київ);  
С.М. Фуркало (Київ);  
О.Б. Піняжко (Київ);  
Л.Г. Воронков (Київ);

В.О. Шумаков (Київ);  
А.І. Бойко (Львів);  
О.П. Голікова (Київ);  
Ю.В. Зінченко (Київ);  
Ю.А. Іванів (Львів);  
О.І. Іркін (Київ);  
С.М. Кожухов (Київ);  
О.Г. Купчинська (Київ);  
М.І. Лутай (Київ);  
Г.Д. Радченко (Київ);  
Д.О. Рябенко (Київ);  
С.А. Серік (Харків);  
С.М. Чернюк (Київ).

### Шановні колеги!

Ваш ретельний аналіз і критичні зауваження упродовж цього року допомагали редакції з відбором рукописів для публікації, а авторам давали змогу вдосконалювати свої статті.

Розуміючи, що кропітка праця рецензентів тримається лише на вашій добрій волі та ентузіазмі, ми глибоко вдячні за ґрунтовний підхід, відповідальність і сили, які ви вкладаєте в нашу спільну справу.

Здоров'я вам, удачі, снаги і всього найкращого в новому році!

*З повагою  
редакція «Українського кардіологічного журналу»*

## 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](http://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 літератури<sup>1</sup>

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.).

<sup>1</sup> 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).