

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

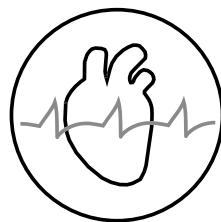
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,  
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том  
**28**

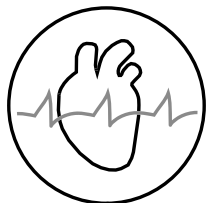
Номер  
**5**

**2021**



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

Київ • 2021



# 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)

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 16.11.2021 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 13

**Передплатний індекс 74520**

## Зміст

## Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

### Оригінальні дослідження / Original research

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

Показники лейкоцитарної та тромбоцитарної ланки крові в динаміці госпітального періоду у хворих з гострим інфарктом міокарда: можливість використання для оцінювання ризику розвитку віддалених ускладнень

**О.М. Пархоменко, О.В. Шумаков,  
Т.В. Талаєва, І.В. Третяк, О.В. Довгань**

9 Leukocyte and platelet markers of blood in the dynamics of the hospital period in patients with acute myocardial infarction: the ability to predict the development of long-term adverse events

**O.M. Parkhomenko, O.V. Shumakov,  
T.V. Talaeva, I.V. Tretyak, O.V. Dovhan**

Ефективність фіксованої подвійної комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією різного ступеня

**М.І. Лутай, І.П. Голікова  
від імені учасників дослідження ПРЕСТОЛ**

24 The effectiveness of a fixed double combination (bisoprolol, prestarium) in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension different degrees

**M.I. Lutai, I.P. Golikova,  
on behalf of PRESTOL study participants**

#### Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Вплив багатокomпонентної терапії на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

**О.О. Матова, Л.А. Міщенко, О.Б. Кучменко**

41 Effect of multicomponent therapy on left ventricular diastolic function in resistant hypertension patients

**O.O. Matova, L.A. Mishchenko,  
O.B. Kuchmenko**

## Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Клініко-демографічні характеристики, ведення пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та судинними ускладненнями: аналіз української когорти реєстру DISCOVER Global Registry

О.М. Пархоменко, Б.М. Маньковський, М.В. Власенко, Л.К. Соколова, Я.М. Лутай, О.І. Іркін, О.Л. Фейзієва, С.О. Костецька, Л.С. Оначенко, Н.В. Вільчинська, С.В. Шкарівська, Н.І. Кравчук, Д.І. Чуб, Н.О. Перцева, К.Ю. Маляр, В.Г. Непорада, Я.А. Саєнко, О.В. Довгань

**54** Clinical and demographic characteristics, management of patients with type 2 diabetes mellitus and vascular complications: analysis of the Ukrainian cohort of the DISCOVER Global Registry

О.М. Parkhomenko, B.M. Mankovsky, M.V. Vlasenko, L.K. Sokolova, Ya.M. Lutai, O.I. Irkin, O.L. Feiziieva, S.O. Kostetska, L.S. Onachenko, N.V. Vilchynska, S.V. Shkarivska, N.I. Kravchuk, D.I. Chub, N.O. Pertseva, K.Yu. Malyar, V.G. Neporada, Ya.A. Saienko, O.V. Dovgan

## Інформація / Information

Резолюція XXII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21–24 вересня 2021 р.)

До відома авторів

**67** Final Document of the XXII National Congress of Cardiology of Ukraine (Kyiv, 21–24 September 2021)

**71** 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 вводиться до змісту журналу. У разі виникнення дискусії між автором і рецензентом редакція – для прийняття об'єктивного висновку – призначає ще одного рецензента. Усі спірні питання розглядаються на засіданні редколегії.

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

8. Усі статті, опубліковані в часописі, розміщуються на веб-сайті журналу ([www.ucardioj.com.ua](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 facebook.com/strazhesko  
тел. (044) 459-70-17, (067) 549-70-17

УДК 616.127-005.8-036.11+616.155.2+616.155.8+362.11  
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.5.923>

# Показники лейкоцитарної та тромбоцитарної ланки крові в динаміці госпітального періоду у хворих з гострим інфарктом міокарда: можливість використання для оцінювання ризику розвитку віддалених ускладнень

О.М. Пархоменко, О.В. Шумаков, Т.В. Талаєва, І.В. Третяк,  
О.В. Довгань

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

**Мета роботи** – на основі вивчення динамічних змін клітинного складу крові протягом госпітального періоду у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) розробити новий метод оцінювання ризику розвитку віддалених ускладнень та адаптувати його до практичного застосування в широкій клінічній практиці.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 148 хворих з ГІМ, які в період із січня 2014 р. до червня 2020 р. були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії з попереднім діагнозом гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST на ЕКГ. Частина хворих оцінили ретроспективно, вони становили групу 1 (n=92). У подальшому до групи 2 (n=56) залучили пацієнтів, які були досліджені проспективно з метою валідації розробленого методу оцінювання ризику виникнення віддалених ускладнень ГІМ. За клініко-анамнестичними характеристиками та проведеним лікуванням групи хворих не відрізнялися. Дослідження передбачало річний період спостереження. Як кінцеву точку в групі 1 використали: смерть, інсульт, загострення ішемічної хвороби серця – у тому числі, з потребою в реваскуляризації, появу ознак застійної серцевої недостатності або декомпенсації з приводу серцевої недостатності, яка призвела до госпіталізації (додатково в групі 2 був проведений аналіз відносно настання кардіальної смерті).

**Результати та обговорення.** Проведено аналіз клінічного профілю та динаміки лабораторних показників у хворих з настанням кінцевої точки в порівнянні з іншими хворими. На основі цих даних нами був побудований комплексний індекс – модифікований лейкоцитарний індекс (mLI), який містить значення кількості та відсотка гранулоцитів, лімфоцитів та моноцитів на 1-шу, 3-тю та 10-ту добу ГІМ, та модифікований лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (mLPI), який додатково враховує показники негомогенності тромбоцитів за розміром. Під час аналізу в групі 1 було встановлено граничні значення для обох індексів, які були більш інформативні в передбаченні віддалених кардіоваскулярних подій, ніж інші лабораторні маркери несприятливого прогнозу (зокрема нейтрофільно-лейкоцитарне відношення, NLR). За значенням  $mLI > 140$  ум. од. можна судити про підвищений ризик розвитку віддалених ускладнень ГІМ (чутливість 56 %, специфічність 83 %, площа під кривою 0,72). Для значень  $mLPI > 242$  ум. од. показники чутливості та специфічності становили 57 % і 100 % відповідно. У проспективному апробаційному дослідженні (група 2) індекси mLI та mLPI також виявилися інформативнішими за інші показники (зокрема за NLR) при визначенні схильності до виникнення як комбінованої кінцевої точки (площі під кривою 0,71 для обох;  $p < 0,0001$ ), так і смерті (площі під кривою 0,78 та 0,84; відповідно  $p < 0,0001$ ). Створено комп'ютерний алгоритм, який спрощує оцінку ризику у хворих на ГІМ за розробленими критеріями.

**Висновки.** Розроблені лейкоцитарний та лейкоцитарно-тромбоцитарний індекси є високо інформативними в передбаченні ризику розвитку ускладнень у хворих протягом року після ГІМ.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, загальний аналіз крові, прогноз, лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс.

Серцево-судинні захворювання є головною причиною виникнення смерті у всьому світі (це 17,9 млн хворих або 32 % від усіх смертей, причому 85 % – внаслідок гострого коронарного синдрому (ГКС) або інсульту) [3]. Зокрема, в Україні у 2019 р. кількість смертей від ішемічної хвороби серця (ІХС) становила 46,6 % від загальної кількості смертей із незначною тенденцією до збільшення протягом часу [8]. Це робить дуже важливим пошук новітніх широко доступних технологій у хворих з ГКС з високим ризиком кардіальної смерті та інших ускладнень [15, 24].

Значний внесок у збільшення атеросклеротичного ураження коронарного дерева роблять особливості реакції імунної системи на пошкодження судинної стінки та вміст атеросклеротичної бляшки, зокрема це стосується активації таких клітинних елементів крові, як лейкоцити та тромбоцити, що може мати відображення у показниках крові [7]. Системний запальний процес, який лежить в основі розвитку та дестабілізації атеросклерозу, тісно пов'язаний з нейтрофільними гранулоцитами, моноцитами та лімфоцитами з кілерною активністю – компонентами вродженого імунітету. Перші беруть участь на початку запального процесу, тоді як активовані моноцити, макрофаги та субпопуляції Т-хелперів 1-го та 2-го типів підтримують запалення в місцях ураження і беруть участь у його подальшому загоюванні, а кількість та активність протизапального пулу лімфоцитів Т-супресорів (Т-reg) значно знижуються протягом ГКС [19, 28, 32].

З огляду на те, що використання в якості маркерів несприятливого перебігу ГКС таких прозапальних субстанцій, як С-реактивний білок (С-РБ), не вирішує проблеми чутливого і тотального скринінгу в більшості хворих, протягом останніх років активно розглядається питання використання з цією метою широко доступних лабораторних показників, які можна отримати із загальноклінічного аналізу крові [20, 22, 30, 11]. Існують роботи, які демонструють, що цей підхід надає прогностичну інформацію, додаткову до широко вживаних шкал ризику [17]. І це стосується як лейкоцитарних, так і тромбоцитарних показників та їх комбінацій у відповідних індексах – NLR (нейтрофільно-лімфоцитарне відношення, або neutrophil-to-lymphocyte ratio) та PLR (тромбоцитарно-лімфоцитарне відношення, або platelet-to-lymphocyte ratio) [6, 12, 26]. Це важливо тому, що лейкоцитарно-тромбоцитарні агрегати, які за звичайних умов є відповіддю на інфекційну агресію та пошкодження, в умовах дестабілізації коронарної бляшки є не тільки прозапальним чинником, а й однією з ключових ланок гострого тромбозу, формуючи резистент-

ність до антитромботичної терапії. Ці зрушення відображають показники негомогенності тромбоцитів за розміром: MPV – середній об'єм тромбоцитів (fl), PDW – ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом (fl або %) та P-LC – кількість ( $C \cdot 10^9/l$ ) або відсоток (R, %) великих ( $> 12$  fl), «незрілих» тромбоцитів [9].

Відносно показника NLR можна зазначити, що він є патогенетично обумовленим – гранулоцити мають здебільшого прозапальний потенціал, який регулюється лімфоцитами, кількість яких регулюється за рахунок переважно протизапальних фракцій [24]. Відомо також, що існує кореляція С-РБ із моноцитами та NLR [23]. Проте ця проблема потребує подальшого вивчення [12].

**Мета роботи** – на основі вивчення динамічних змін клітинного складу крові протягом госпітального періоду у хворих з гострим інфарктом міокарда розробити новий метод оцінювання ризику розвитку віддалених ускладнень та адаптувати його до практичного застосування в широкій клінічній практиці.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджено 148 хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ), які в період із січня 2014 р. до червня 2020 р. були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з попереднім діагнозом ГКС з елевацією сегмента ST на ЕКГ протягом перших 12 год від розвитку симптомів захворювання. Діагноз ГІМ встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1, 18]. Частина хворих було оцінено ретроспективно, вони становили групу 1 (n=92). До групи 2 (n=56) увійшли пацієнти, які були досліджені проспективно (в період 2019–2020 рр.) з метою валідації розробленого методу оцінювання ризику виникнення ускладнень ГІМ у госпітальний період. У всіх хворих отримували інформовану згоду на проведення додаткових інструментальних та лабораторних досліджень і тривале спостереження. Групи хворих були подібні за клініко-анамнестичними характеристиками.

Характеристику хворих досліджуваних груп за демографічними та анамнестичними даними наведено в *табл. 1*.

У дослідження не залучали пацієнтів з істинним кардіогенним шоком, тяжкими порушеннями функції нирок, печінки, гострим запальним процесом, анемією, перенесеним інсультом.



Таблиця 1

**Клініко-анамнестична характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда обстежених груп**

Показник	Група 1 (n=92)	Група 2 (n=56)
Вік, роки	60,5±1,1	63,3±1,4
Чоловіки	75 (81,5 %)	43 (76,8 %)
Артеріальна гіпертензія	78 (84,8 %)	40 (71,4 %)
Цукровий діабет	18 (19,6 %)	14 (25,0 %)
Зріст, см	171,6±0,8	174,0±1,7
Маса тіла, кг	85,7±1,6	79,0±4,3
Післяінфарктний кардіосклероз	10 (10,9 %)	3 (5,4 %)
Інсульт в анамнезі	6 (6,5 %)	4 (7,1 %)
Фібриляція передсердь в анамнезі	6 (6,5 %)	6 (10,7 %)

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

Усі хворі отримували стандартну базисну терапію, яка відповідала рекомендаціям на момент залучення в дослідження і містила сучасні дезагреганти, низькомолекулярні гепарини,  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори ренін-ангіотензинової системи, антагоністи альдостерону (еплеренон). Більшість хворих отримували водорозчинний кверцетин та триметазидин. Основним методом ревазуляризації у хворих з ГІМ 1-ї та 2-ї груп було проведення первинного черезшкірного коронарного втручання.

Як кінцеву точку при віддаленому (1 рік) спостереженні розцінювали такі кардіоваскулярні події: настання смерті, ГІМ, гостре порушення мозкового кровообігу, ревазуляризація або поява прямих показань до ревазуляризації (стенокардія високих градацій на тлі прийому подвійної антитромбоцитарної терапії та/або багатосудинного ураження за даними ангіографії), поява ознак застійної серцевої недостатності (СН) або декомпенсації з приводу СН, яка призвела до госпіталізації. Велика кровотеча спостерігалася лише в 1 хворого.

Для вирішення поставлених у роботі задач використовували комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Ехокардіографічне обстеження проводили на ультразвуковому сканері SSH-880CV Aplio Artida (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія) на першу та восьму добу госпітального періоду в режимах M, 2D та доплерографії. Показники розгорнутого загального аналізу крові визначали на гематологічному автоматичному аналізаторі Elite 3 (Чехія). Показники біохімічного спектра крові отримували на автоматичному біохімічному аналізаторі A-25

(Іспанія) за допомогою набору реагентів виробництва BioSystems (Іспанія). Активність системного запалення визначали за рівнем С-РБ у плазмі крові на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS-350 (Іспанія).

На першу добу взяття зразка крові для дослідження відбувалося одразу ж при надходженні пацієнта в стаціонар, тобто, в середньому через (4,31±0,41) год від початку симптомів. В усіх випадках це відбувалося до проведення інвазивних втручань, якщо хворий їх отримував, а також до очікуваної дії препаратів, що призначалися в стаціонарі.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета Microsoft Excel 2016 та програми Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) з використанням методів описової статистики: t-критерію Стьюдента, критеріїв Манна – Уїтні та Вілкоксона, коефіцієнтів кореляції Пірсона і Спірмена. Для визначення граничних значень діагностичних або прогностичних критеріїв використали розроблений нами автоматизований алгоритм покрового підбору оптимального граничного значення на базі Microsoft Excel 2016 та методику побудови ROC-кривих з пакета SPSS Statistics (версія 17.0). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

На першому етапі роботи в групі 1 (n=92) було проведено аналіз зв'язку між відомими і широко досліджуваними на теперішній час діагностичними лабораторними та інструменталь-

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST із наявністю та відсутністю віддалених ускладнень, які увійшли до групи 1**

Показник	Підгрупа 1А (n=44)	Підгрупа 1Б (n=48)
Вік, роки	62,5±1,7 <sup>1</sup>	58,6±1,5
Зріст, см	171,1±1,2	172,0±1,1
Маса тіла, кг	85,2±2,3	86,2±2,2
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	29,1±0,7	29,0±0,6
Час від початку хвороби, год	4,63±0,60	4,01±0,56
Чоловіча стать	36 (81,8 %)	39 (81,3 %)
Артеріальна гіпертензія	37 (84,1 %)	41 (85,4 %)
Цукровий діабет	9 (20,5 %)	9 (18,8 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	6 (13,6 %)	4 (8,3 %)
ГПМК в анамнезі	4 (9,1 %)	2 (4,2 %)
Фібриляція передсердь в анамнезі	4 (9,1 %)	2 (4,2 %)
Куріння	15 (34,1 %)	23 (47,9 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm SD$ . <sup>1</sup> Тенденція до розбіжностей між підгрупами на рівні  $p < 0,1$ . ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

ними показниками в динаміці гострого періоду ГІМ (включаючи швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), ШОЕ, рівень гемоглобіну, глюкози, трансаміназ, ліпідних фракцій та електролітів крові, а також показники фракційного розподілу лейкоцитів та відсоткові показники розподілу тромбоцитів за розміром PDWc та P-LCR, а також ехокардіографічні показники) та віддаленим перебігом хвороби.

Згідно з результатами віддаленого спостереження, протягом 1 року після перенесеного ГІМ 44 (47,8 %) хворих з групи 1 досягли кінцевої точки. Відповідно група 1 була розподілена на дві підгрупи: 1А (з наявністю подій протягом 1-річного періоду спостереження, n=44) та 1Б (з відсутністю подій протягом 1-річного періоду спостереження, n=48). Терапія госпітального періоду в підгрупах суттєво не відрізнялася. Результати зіставлення клінічних характеристик цих підгруп наведені в *табл. 2, 3*.

Хворі підгрупи 1А були, на рівні тенденції, старшими за віком ((62,5±1,7) року проти (58,6±1,5) року в підгрупі 1Б;  $p < 0,1$ ), за іншими ж показниками підгрупи не відрізнялися (*див. табл. 2*).

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика стану коронарного русла та локалізації ураження міокарда у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST із наявністю та відсутністю віддалених ускладнень, які увійшли до групи 1**

Показник	Підгрупа 1А (n=44)	Підгрупа 1Б (n=48)
Передня локалізація ГІМ	27 (61,4 %)	34 (70,8 %)
Задня локалізація ГІМ	18 (40,9 %)	14 (29,2 %)
Поширення на бічну стінку	19 (43,2 %)	21 (43,8 %)
Залучення правого шлуночка	0	1 (2,1 %)
Первинна ПТКА (без стентування)	2 (4,5 %)	1 (2,1 %)
Коронарне стентування	39 (88,6 %)	47 (97,9 %)

Різниця між підгрупами за всіма показниками статистично не значуща. ПТКА – перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень у хворих у динаміці госпітального періоду ГІМ наведені в *табл. 4*.

Хворі підгрупи 1А на першу добу ГКС відрізнялися вищими значеннями креатиніну як на першу ((100,8±3,3) проти (91,3±2,6) мкмоль/л у підгрупі 1Б;  $p < 0,05$ ), так і на 10-ту ((111,3±4,1) проти (98,4±2,8) мкмоль/л у підгрупі 1Б;  $p < 0,05$ ) добу (*див. табл. 4*). Відповідно ШКФ у хворих підгрупи 1А була нижчою і на першу ((68,0±2,8) проти (77,9±2,6) мл/хв у підгрупі 1Б;  $p < 0,05$ ), і на 10-ту ((62,3±3,0) проти (72,3±2,7) мл/хв у підгрупі 1Б;  $p < 0,05$ ) добу. Значення С-РБ були також дещо вищими в підгрупі 1А на першу добу ((15,4±4,4) проти (7,71±1,65) мг/л у підгрупі 1Б;  $p < 0,1$ ), проте на 10-ту добу розбіжності втратили статистичне значення ((34,9±9,2) проти (23,0±4,9) мг/л у підгрупі 1Б;  $p > 0,1$ ).

Хоча серед ехокардіографічних показників на першу добу ГКС з елевацією сегмента ST відзначено розбіжності в підгрупах за показниками Е/А ((1,08±0,10) у підгрупі 1А проти (0,87±0,05) у підгрупі 1Б;  $p < 0,1$ ) та IVRT ((118,5±6,0) проти (102,5±3,0) мс у підгрупі 1Б;  $p < 0,05$ ), що може вказувати на більший ступень порушення діастолічної функції у хворих підгрупи 1А на початку захворювання, проте в динаміці госпітального періоду ці розбіжності нівелювалися, а за іншими ехокардіографічними показниками статистично значущих розбіжностей взагалі не було.

Результати порівняльного аналізу лабораторних показників складу лейкоцитарної ланки та показників негомогенності тромбоцитів за розміром наведені в *табл. 5*.

Таблиця 4

**Загальноклінічні лабораторні та інструментальні показники в динаміці захворювання хворих з гострим інфарктом міокарда із наявністю і відсутністю віддалених ускладнень, які увійшли до групи 1**

Показник	Підгрупа 1А (n=44)		Підгрупа 1Б (n=48)	
	1-ша доба	3-тя–10-та доба	1-ша доба	3-тя–10-та доба
Гемоглобін, г/л	140,1±2,4	137,1±2,6	143,8±2,3	140,4±2,5
ШОЕ, мм/год	8,32±0,78	12,4±1,2	6,98±0,58	13,1±1,2
Тромбоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	244,0±13,0	260,6±15,1	258,5±10,6	274,6±11,2
Креатинін, мкмоль/л	100,8±3,3°	111,3±4,1°	91,3±2,6	98,4±2,8
ШКФ, мл/хв (СКД-ЕРІ)	68,0±2,8°	62,3±3,0°	77,9±2,6	72,3±2,7
К <sup>+</sup> , ммоль/л	4,19±0,06	4,28±0,06	4,28±0,05	4,33±0,06
Глюкоза, ммоль/л	8,67±0,39	6,79±0,87	8,53±0,40	6,18±0,30
АСТ, Од/л	65,1±9,9	35,7±4,1	60,7±8,6	33,3±1,9
АЛТ, Од/л	49,5±5,3	35,1±3,0	49,7±9,4	33,8±2,3
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,17±0,04	1,04±0,04	1,23±0,03	1,06±0,04
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,51±0,17	2,19±0,11*	3,81±0,13	2,47±0,12
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	0,70±0,06	0,65±0,05	0,82±0,12	0,67±0,04
Тригліцериди, ммоль/л	1,52±0,13	1,36±0,10	1,73±0,25	1,58±0,13
Холестерин загальний, ммоль/л	5,32±0,20	3,81±0,11*	5,82±0,14	4,24±0,13
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	3,56±0,18	2,99±0,18	3,83±0,16	3,11±0,17
С-РБ загальноклінічний, мг/л	15,4±4,4*	34,9±9,2	7,71±1,65	23,0±4,9
КДО, мл	118,2±4,7	131,7±6,2	113,7±3,2	124,9±3,5
КСО, мл	62,3±3,7	69,9±4,4	58,4±2,2	64,0±2,5
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	59,5±2,5	65,5±3,0	56,2±1,4	61,3±1,5
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	31,3±2,0	34,8±2,2	28,9±1,0	31,4±1,2
ФВЛШ, %	48,2±1,4	47,6±1,4	48,9±1,0	49,7±1,0
Е/А	1,08±0,10*	1,00±0,11	0,87±0,05	1,05±0,08
DT, мс	159,4±8,0	216,0±18,7	176,8±8,2	197,7±12,2
IVRT, мс	118,5±6,0°	104,9±4,7	102,5±3,0	103,2±3,6

\* Різниця показників між групами на рівні тенденції (p<0,1). ° Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в підгрупі 1Б (p<0,05). АСТ – аспаратамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХСЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосистолічний об'єм; КДІ – кінцеводіастолічний індекс; КСІ – кінцевосистолічний індекс; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; Е/А – відношення максимальної швидкості раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення лівого шлуночка; DT – час сповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка; IVRT – час ізовольюмічного розслаблення лівого шлуночка.

За даними, наведеними в *табл. 5*, у хворих підгрупи 1А на 3-тю добу ГІМ відзначено вищі значення загальної кількості лейкоцитів ((10,7±0,5) · 10<sup>9</sup>/л у підгрупі 1А проти (9,51±0,29) · 10<sup>9</sup>/л у підгрупі 1Б; p<0,05), а на 10-ту добу відзначено тенденцію до вищих значень загальної

кількості лейкоцитів крові ((9,48±0,46) · 10<sup>9</sup>/л у підгрупі 1А проти (8,64±0,19) · 10<sup>9</sup>/л у підгрупі 1Б; p<0,1). У той час як кількість лейкоцитів у підгрупі 1А лишалася більш-менш сталою в динаміці госпітального періоду, у підгрупі 1Б цей показник знижувався з першої до 10-ї доби (p<0,05). Причому

Таблиця 5

**Загальноклінічні лабораторні показники складу лейкоцитарної ланки та негомогенності тромбоцитів за розміром у динаміці захворювання хворих з гострим інфарктом міокарда із наявністю та відсутністю віддалених ускладнень, які увійшли до групи 1**

Показник	Підгрупа 1А (n=44)			Підгрупа 1Б (n=48)		
	1-ша доба	3-тя доба	10-та доба	1-ша доба	3-тя доба	10-та доба
Лейкоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	10,6±0,5	10,7±0,5°	9,48±0,46*	10,8±0,4	9,51±0,29	8,64±0,19#
Моноцити, · 10 <sup>9</sup> /л	0,34±0,04	0,46±0,07#	0,43±0,07#	0,36±0,04	0,38±0,05	0,31±0,04
Моноцити, %	2,88±0,39	3,92±0,53#	3,82±0,46#	3,16±0,33	4,19±0,52#	3,68±0,49
Лімфоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	1,52±0,13	1,76±0,14	2,17±0,18#	1,59±0,10	1,90±0,11	2,09±0,12#
Лімфоцити, %	14,1±1,2	17,2±1,4*	22,6±1,4#	14,2±0,9	20,3±1,1	23,8±0,9#
Гранулоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	10,2±0,6	8,61±0,51°	7,21±0,35°°	9,46±0,33	7,24±0,25	6,05±0,18#
Гранулоцити, %	84,0±1,3	77,8±1,6	75,3±1,5°	82,2±0,9	75,4±1,1	71,0±1,3#
PDW <sub>c</sub> , %	41,0±0,7	41,8±0,7°	41,2±0,6°°	39,6±0,6	40,1±0,7	39,0±0,4
P-LCR, %	35,0±2,9*	34,7±2,5°	39,4±4,3°°#	28,4±1,2	28,5±1,2	29,2±1,2

\* Різниця показників між групами на рівні тенденції (p<0,1). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в підгрупі 1Б: ° p<0,05; °° p<0,02. # Різниця показників статистично значуща порівняно з такими на 1-шу добу (p<0,05).

підтримання кількості лейкоцитів у динаміці у підгрупі 1А відбувалося за рахунок того, що на тлі помірного зменшення кількості гранулоцитів відбувалося збільшення кількості та відсотків моноцитів і лімфоцитів (p<0,05), у той час як у підгрупі 1Б зростання кількості/відсотка моноцитів не спостерігалось, а зниження гранулоцитів було більш вираженим як на 3-тю ((7,24±0,25) · 10<sup>9</sup>/л у підгрупі 1Б проти (8,61±0,51) · 10<sup>9</sup>/л у підгрупі 1А; p<0,05), так і на 10-ту добу ГІМ ((6,05±0,18) · 10<sup>9</sup>/л у підгрупі 1Б проти (7,21±0,35) · 10<sup>9</sup>/л у підгрупі 1А; p<0,01). Це підтверджується і розбіжністю щодо відсотка гранулоцитів між підгрупами на 10-ту добу ГІМ ((75,3±1,5) % у підгрупі 1А проти (71,0±1,3) % у підгрупі 1Б; p<0,05). Тенденція до розбіжності між групами за відсотком лімфоцитів спостерігалася лише на 3-тю добу ГІМ ((17,2±1,4) % у підгрупі 1А проти (20,3±1,1) % у підгрупі 1Б; p<0,1).

Показник PDW<sub>c</sub> був вищим у підгрупі 1А, і ця розбіжність набула статистичної значущості на 3-тю ((41,8±0,7) % у підгрупі 1А проти (40,1±0,7) % у підгрупі 1Б; p<0,05) та 10-ту добу ГІМ ((41,2±0,6) % у підгрупі 1А проти (39,0±0,4) % у підгрупі 1Б; p<0,01). При цьому значення показника залишалися відносно сталими в обох підгрупах, на відміну від показника P-LCR, значення якого зростали на 10-ту добу ГІМ у підгрупі 1А (p<0,05). Це дозволяє зробити висновок, що несприятливий прогноз у хворих з ГІМ асоційований, між іншим, із більш вираженим зростанням

відсотка незрілих, великих за розміром тромбоцитів у динаміці госпітального періоду. В цілому ж значення показника P-LCR були вищими у хворих у підгрупі 1А: на першу добу ((35,0±2,9) % у підгрупі 1А проти (28,4±1,2) % у підгрупі 1Б; p<0,1), на 3-тю добу ((34,7±2,5) % у підгрупі 1А проти (28,5±1,2) % у підгрупі 1Б; p<0,05) та на 10-ту добу ((39,4±4,3) % у підгрупі 1А проти (29,2±1,2) % у підгрупі 1Б; p<0,01).

За результатами проведеного аналізу були побудовані ROC-криві для показників, від яких очікувалася інформативність у контексті прогнозування несприятливого прогнозу у хворих з ГІМ, обчислені площі під кривими, встановлені граничні рівні та оцінене відношення ризиків несприятливого перебігу віддаленого післяінфарктного періоду у хворих із наявністю та відсутністю обчислених нами критеріїв (обрані показники й результати оцінки їх прогностичних якостей наведені в *табл. 6*).

Складність використання лейкоцитарних показників для прогнозування перебігу віддаленого післяінфарктного періоду полягає в тому, що прогностичне значення в цьому контексті мають скоріше не фіксовані значення окремих показників, а певні динамічні патерни взаємопов'язаних змін у складі та функції клітин лейкоцитарного пулу. На додаток, нами було з'ясовано, що рівень лімфоцитів на 10-ту добу пов'язаний з несприятливим прогнозом U-подібною залежністю (прогностично значущими при побудові відповідної ROC-кривої

Таблиця 6

**Діагностичні властивості обраних лабораторних/інструментальних показників та їх критеріальних значень у хворих з гострим інфарктом міокарда групи 1 щодо виявлення схильності до ускладненого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду**

Показник	Площа під ROC-кривою	Обране значення критерію	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ (НПЦ) %	Діагностична потужність, %	ВР (95 %ДІ)	Р
С-РБ, мг/л (10-та доба)	0,57±0,07	> 8,4	82,1	41,2	53,5 (73,7)	123,3	2,03 (0,91–4,53)	<0,1
ШКФ, мл/хв (10-та доба)	0,63±0,06 <sup>1</sup>	< 67	70,5	56,3	59,6 (67,5)	126,7	1,83 (1,11–3,02)	<0,05
ЛП, см (10-та доба)	0,63±0,06 <sup>1</sup>	> 4,15	68,6	63,6	60,0 (71,8)	132,2	2,13 (1,21–3,73)	<0,01
Лейкоцити, · 10 <sup>9</sup> /л (3-тя доба)	0,61±0,06 <sup>1</sup>	> 10	56,8	66,7	61,0 (62,7)	123,5	1,64 (1,06–2,52)	<0,05
Моноцити, · 10 <sup>9</sup> /л (1-ша доба)	0,56±0,06	< 0,18	47,7	72,9	61,8 (60,3)	120,6	1,56 (1,03–2,35)	<0,05
Моноцити, · 10 <sup>9</sup> /л (10-та доба)	0,56±0,06	> 0,21	56,8	62,5	58,1 (61,2)	119,3	1,50 (0,97–2,31)	<0,1
Лімфоцити, · 10 <sup>9</sup> /л (1-ша доба)	0,55±0,06	<1,39	54,6	66,7	60,0 (61,5)	121,2	1,56 (1,02–2,39)	<0,05
Лімфоцити, · 10 <sup>9</sup> /л (10-та доба)	0,62±0,06 <sup>1</sup>	<1,35 або > 2,7	50,0	83,3	73,3 (64,5)	133,3	2,03 (1,43–2,87)	<0,01
Гранулоцити, · 10 <sup>9</sup> /л (3-тя доба)	0,61±0,06	> 8,3	41,9	81,3	66,7 (60,9)	123,1	1,71 (1,14–2,56)	<0,05
Гранулоцити, · 10 <sup>9</sup> /л (10-та доба)	0,64±0,06 <sup>1</sup>	> 8,3	34,1	97,9	93,8 (61,8)	132,0	2,46 (1,80–3,36)	<0,005
NLR, ум. од. (10-та доба)	0,56±0,06	> 5,2	25,0	95,8	84,6 (58,2)	120,8	2,03 (1,43–2,87)	<0,01
PDW <sub>c</sub> , % (10-та доба)	0,65±0,06 <sup>1</sup>	> 40	51,2	74,3	71,0 (55,3)	125,5	1,59 (1,08–2,35)	<0,05
P-LCR, % (10-та доба)	0,66±0,06 <sup>1</sup>	> 30	65,1	65,7	70,0 (60,5)	130,8	1,77 (1,14–2,76)	<0,05
mLI, ум. од.	0,72±0,05 <sup>2</sup>	> 140	55,8	83,3	75,0 (67,8)	139,2	2,33 (1,53–3,55)	<0,0005
mLPI, ум. од.	0,80±0,05 <sup>3</sup>	> 242	57,2	100,0	100,0 (66,0)	157,1	2,94 (2,02–4,29)	<0,00001

<sup>1</sup> Нижня межа 95 % довірчого інтервалу  $\geq 0,5$ . <sup>2</sup> Нижня межа 95 % довірчого інтервалу  $\geq 0,6$ . <sup>3</sup> Нижня межа 95 % довірчого інтервалу  $\geq 0,7$ . ЛП – ліве передсердя.

виявилися лише значення менше  $1,35 \cdot 10^9/\text{л}$  або більше  $2,70 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Із урахуванням усіх отриманих вище даних, а також даних, отриманих нами в нашій попередній роботі, присвяченій прогнозуванню госпітального перебігу ГІМ [2], нами був побудований модифікований лейкоцитарний індекс (modified leukocyte index, mLI), який би максимально враховував стадійність і індивідуальну значущість (у вигляді відповідних коефіцієн-

тів-множників) змін як кількості, так і питомої ваги різних популяцій лейкоцитів протягом госпітального періоду ГІМ:

$$mLI (\text{ум. од.}) = GRA_{10} \cdot 4 + MON_{10} + \text{абс. знач. } (2,025 - LYM_{10}) \cdot 14 + GRA \% 10 + MON \% 10 \cdot 5 + LYM \% 10 \cdot 0,05 + GRA_3 - MON_1 \cdot 8,$$

де: GRA<sub>10</sub> – кількість гранулоцитів на 10-ту добу ( $\cdot 10^9/\text{л}$ );

Таблиця 7

**Діагностичні властивості комбінованих критеріїв у хворих з гострим інфарктом міокарда групи 1 щодо виявлення схильності до ускладненого перебігу віддаленого післяінфарктного періоду**

Критерій 1 (10-та доба)	Критерій 2 (10-та доба)	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Діагностична потужність, %	p
mLI > 124 ум. од.	та СКД-EPI < 67 мл/хв	55,8	86,1	80,0	66,1	142	0,0001
mLI > 140 ум. од.	та С-РБ > 8,4 мг/л	50,0	93,6	87,5	67,4	144	0,0002
	та/або ЛП > 4,15 см	88,6	56,4	64,6	84,6	145	<0,0001
mLPI > 242 ум. од.	та/або ЛП > 5,0 см	58,8	100,0	100,0	65,0	159	<0,0001
	та СКД-EPI < 41 мл/хв	64,3	96,7	96,4	65,9	161	<0,0001

MON10 – кількість моноцитів на 10-ту добу ( $\cdot 10^9/\text{л}$ );

LUM10 – кількість лімфоцитів на 10-ту добу ( $\cdot 10^9/\text{л}$ );

GRA %10 – відсоток гранулоцитів на 10-ту добу (%);

MON %10 – відсоток моноцитів на 10-ту добу (%);

LUM %10 – відсоток лімфоцитів на 10-ту добу (%);

GRA3 – кількість гранулоцитів на 3-тю добу ( $\cdot 10^9/\text{л}$ );

MON1 – кількість моноцитів на першу добу ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ).

Також, враховуючи незалежний прогностичний внесок показників PDWc та P\_LCR, який дозволив підвищити діагностичні властивості лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу, отриманого нами раніше [2], ми побудували модифікований показник лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу (modified leukocyte-platelet index, mLPI), який обчислюється за формулою:

$$mLPI (\text{ум. од.}) = mLI + PDWc10 \cdot 2 + P\_LCR10 \cdot 0,4,$$

де: mLI – модифікований лейкоцитарний індекс (ум. од.);

PDWc10 – значення показника PDWc на 10-ту добу (%);

P\_LCR10 – значення показника P\_LCR на 10-ту добу (%).

Так, найбільшу інформативність щодо виявлення хворих з несприятливим 1-річним прогнозом мав показник модифікованого лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу mLPI (площа під кривою  $0,80 \pm 0,05$  (0,70–0,90)) і його значення більше 242 ум. од. (чутливість 57,2 %; специфічність 100,0 %; позитивна передбачувальна цінність (ППЦ) 100,0 %; негативна передбачувальна цінність (НПЦ) 66,0 %; діагностична міць 157,1 %; ВР 2,94 (2,02–4,29); статистична значущість при розділенні груп за цим критерієм  $p < 0,00001$ ). Також значущою була інформативність модифікованого лейкоцитарного індексу mLI (площа під кривою  $0,72 \pm 0,05$  (0,61–0,83), при значеннях більше

140 ум. од. чутливість 55,8 %; специфічність 83,3 %; ППЦ 75,0 %; НПЦ 67,8 %; діагностична міць 139,2 %; ВР 2,33 (1,53–3,55); статистична значущість при розділенні груп за цим критерієм  $p < 0,0005$ ). З практичної точки зору це дуже важливо, оскільки обчислення цього показника не вимагає дослідження негомогенності тромбоцитів за розміром (виконання якого не завжди є технічно можливим в умовах реальної клінічної практики).

Комбінування зазначених вище критеріїв, побудованих на динаміці показників лейкоцитарного складу крові (mLI та mLPI), з іншими лабораторними (ШКФ СКД-EPI, С-РБ на 10-ту добу ГІМ) та ехокардіографічними (розмір ЛП на 10-ту добу ГІМ) критеріями дозволило дещо збільшити інформативність отриманих у результаті комбінованих критеріїв (результати наведені в *табл. 7*).

На наступному етапі роботи було проведено перевірку отриманих для лейкоцитарних маркерів прогностичних критеріїв несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду в проспективній групі 2 ( $n=56$ ). Як комбіновану кінцеву точку (ККТ) вивчали настання великих кардіоваскулярних подій (смерть, інсульт, загострення ІХС, у тому числі з потребою в ревааскуляризації, поява ознак застійної СН або декомпенсації з приводу СН, яка призвела до госпіталізації), що було зафіксоване у 28 (50,0 %) випадках. Підгрупи з наявністю та відсутністю ККТ відрізнялися між собою за віком, рівнем гемоглобіну та ШКФ, що було враховано при аналізі. Для всіх досліджуваних критеріїв було оцінено відношення ризиків (ВР) та побудовані ROC-криві з оцінкою прогностичних властивостей. Результати оцінювання наведено на *рис. 1* і в *табл. 8*.

Згідно з результатами аналізу, найбільш інформативним серед лейкоцитарних маркерів несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду при виявленні схильності до настання ККТ у проспективному дослідженні виявилися значення показників mLI > 140 ум. од.

Таблиця 8

**Діагностичні властивості обраних лабораторних показників та їх критеріальних значень у хворих проспективного спостереження (n=56) щодо виявлення схильності до настання ККТ протягом одного року після гострого інфаркту міокарда**

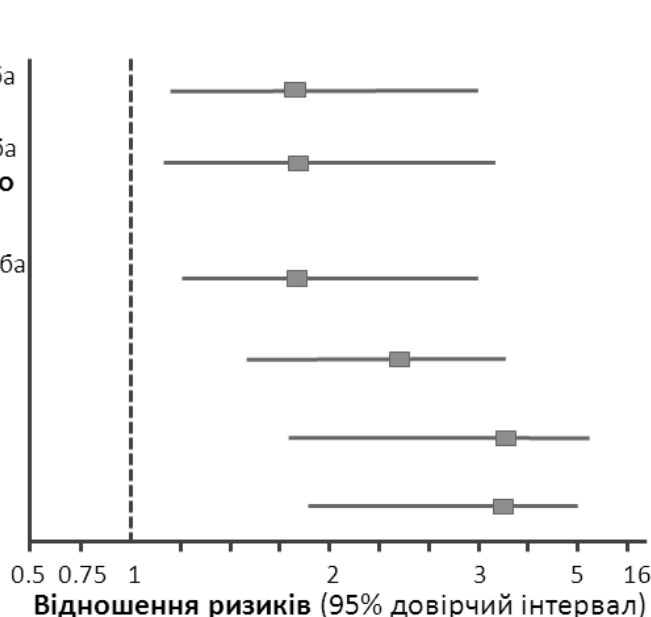
Показник (10-та доба)	Площа під ROC-кривою	Обране значення критерію	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Діагностична потужність, %	P
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,60	> 10,0	39,3	89,3	78,6	59,5	128,6	<0,05
Лімфоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,62	<1,35 або > 2,7	50,0	82,1	73,7	62,2	132,1	<0,05
Гранулоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,63	> 8,3	32,1	92,9	81,8	57,8	125,0	<0,05
NLR, ум. од.	0,70	> 5,2	42,9	96,4	92,3	62,8	139,3	<0,001
mLI, ум. од.	0,71	> 140	75,0	82,1	80,8	76,7	157,1	<0,0001
mLPI, ум. од.	0,71	> 242	67,9	89,3	86,4	73,5	157,1	<0,0001

(BP 3,46 [1,76–6,80]) та mLPI > 140 ум. од. (BP 3,26 [1,82–5,85]), площа під кривою 0,71 для обох показників ( $p < 0,0001$ ). Дещо менша інформативність була притаманна показнику NLR > 5,2 ум. од. (BP 2,48 [1,63–3,77]) та площа під кривою 0,70 ( $p < 0,001$ ). Інші лейкоцитарні критерії були значно менш інформативними.

Враховуючи досить велику кількість випадків настання кардіальної смерті у проспективній групі (10 випадків, або 17,8 % протягом 1 року спостереження), нами було проведено аналіз прогностичних властивостей лейкоцитарних марке-

рів відносно кардіальної смерті з побудуванням ROC-кривих та обранням відповідних граничних значень. Підгрупи з наявністю та відсутністю кардіальної смерті також відрізнялися між собою за віком, рівнем гемоглобіну і ШКФ, що було враховано при аналізі. Результати оцінювання наведено на *рис. 2* і в *табл. 9*.

Згідно з результатами аналізу, найбільш інформативним серед лейкоцитарних маркерів несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду при виявленні схильності до настання кардіальної смерті у проспективному

**Показник:**Лейкоцити 10 доба  
> 10  $\times 10^9/\text{л}$ Лімфоцити 10 доба  
< 1,35  $\times 10^9/\text{л}$  або  
> 2,7  $\times 10^9/\text{л}$ Нейтрофіли 10 доба  
> 8,3  $\times 10^9/\text{л}$ NLR на 10 добу  
> 5,2 умов.од.mLI (1-10 доба)  
> 140 умов.од.mLPI (1-10 доба)  
> 242 умов.од.

**Рис. 1.** Оцінка діагностичних властивостей лейкоцитарних маркерів несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду (смерть, загострення ІХС, у тому числі з потребою в ревазуляризації, інсульт, розвиток/декомпенсація СН) у проспективному дослідженні (n=56).

Таблиця 9

**Діагностичні властивості обраних лабораторних показників та їх критеріальних значень у хворих проспективного спостереження (n=56) щодо виявлення схильності до настання кардіальної смерті протягом одного року після гострого інфаркту міокарда**

Показник (10-та доба)	Площа під ROC-кривою	Обране значення критерію	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Діагностична потужність, %	P
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,70	> 10,0	60,0	82,6	42,9	90,5	142,6	<0,05
Лімфоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,63	<1,2 або > 2,8	60,0	76,1	35,3	89,4	136,1	<0,05
Гранулоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,72	> 9,5	50,0	97,83	83,3	90,0	147,8	<0,001
NLR, ум. од.	0,76	> 6,4	60,0	89,1	54,6	91,1	149,1	<0,01
mLI, ум. од.	0,78	> 159	80,0	87,0	57,1	95,2	167,0	<0,0001
mLPI, ум. од.	0,84	> 245	87,5	78,1	43,8	97,0	166,0	<0,0001

дослідженні виявилися значення показників mLPI (площа під кривою 0,84) > 245 ум. од. (BP 14,4 [1,94–107,6]; чутливість 87,5 %; специфічність 78,1 %; ППЦ 43,8 %; НПЦ 97,0 %) та mLI (площа під кривою 0,78) > 159 ум. од. (BP 12,0 [2,88–50,0]; чутливість 80,0 %; специфічність 87,0 %; ППЦ 57,1 %; НПЦ 95,2 %);  $p < 0,0001$  для обох показників. Показнику NLR (площа під кривою 0,76) > 6,4 ум. од. була притаманна відносно менша інформативність (BP 6,14 [2,08–18,1];  $p < 0,01$ ). Також потужним предиктором настання кардіальної смерті виявився показник рівня гранулоцитів (площа під кривою 0,72) >  $9,5 \cdot 10^9/\text{л}$

(BP 8,33 [3,37–20,1];  $p < 0,001$ ). Інші лейкоцитарні критерії були значно менш інформативні.

На підставі отриманих даних був створений комп'ютерний алгоритм для спрощення оцінки ризику хворих з ГІМ із використанням розроблених нами критеріїв.

## ОБГОВОРЕННЯ

Відповідь імунної системи під час ГКС має досить суперечливий профіль, створюючи як позитивні, так і негативні передумови для загосення

### Показник:

Лейкоцити 10 доба  
>  $10 \cdot 10^9/\text{л}$

Лімфоцити 10 доба  
<  $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$  або  
>  $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$

Нейтрофіли 10 доба  
>  $9,5 \cdot 10^9/\text{л}$

NLR на 10 добу  
> 6,4 умов.од.

mLI (1-10 доба)  
> 159 умов.од.

mLPI (1-10 доба)  
> 245 умов.од.

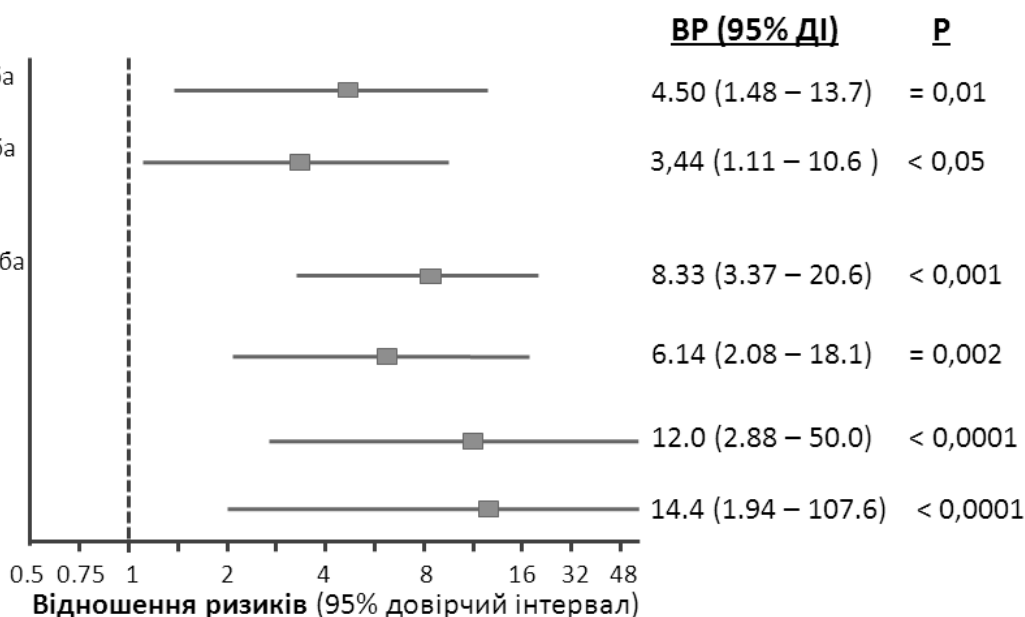


Рис. 2. Оцінка діагностичних властивостей лейкоцитарних маркерів несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду (кардіальна смерть) в проспективному дослідженні (n=56).



інфарктного пошкодження та клінічного перебігу захворювання, що, зокрема, пов'язане з протиспорованою активністю різних лейкоцитарних популяцій у динаміці захворювання [29]. Тому, незважаючи на певну прогностичну потужність показника загальної кількості лейкоцитів [10], у прогнозуванні тяжкості перебігу захворювання та віддалених наслідків більша інформативність притаманна показникам, які враховують співвідношення між окремими субпопуляціями лейкоцитів і тромбоцитів [7, 25]. У нашому дослідженні була підтверджена прогностична інформативність показника NLR у пацієнтів з ГІМ, що збігається з даними літератури відносно прогнозування за його допомогою гострого тромбозу стента у хворих з ГІМ [4] та смерті упродовж 6 місяців після коронарних втручань [5].

Ще одним маркером підвищеного ризику кардіальної смерті в нашому дослідженні виявився показник кількості гранулоцитів, що також має теоретичне і клінічне обґрунтування за даними літератури [31]. Водночас лімфоцитарний пул складається як із прозапальних Т-хелперів 1/2 типів та окремих субпопуляцій В-клітин, так і з протизапальних Т-регуляторних клітин та В2-клітин, які стримують імунну відповідь і обмежують запалення, причому за умов ГКС зменшення рівня лімфоцитів відбувається переважно за рахунок Т-регуляторних клітин і має здебільшого «прозапальний» сенс у хворих з ГКС [33].

Враховуючи прозапальну роль гранулоцитів та суперечливий внесок лімфоцитів і моноцитів у розвиток інфаркту міокарда та його загоєння [14], а також вірогідну прозапальну роль лейкоцитарно-тромбоцитарних асоціацій [21] із залученням великих незрілих протромбогенних тромбоцитів (які є більш реактивними та менше піддаються впливу антиагрегантної терапії) [13, 16, 27], нами було створено комплексні маркери, які б враховували вищенаведені особливості клітинного імунітету у хворих з ГІМ краще, ніж окремі показники загальноклінічного аналізу крові та вже відомі гематологічні індекси.

Так, створені нами лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (mLPI) і його спрощений варіант (mLI), які є модифікацією створеного нами раніше лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу [2], виявилися більш інформативними, ніж широко відомий NLR та окремі показники загальноклінічного аналізу крові, у передбаченні настання віддалених несприятливих подій (включаючи кардіальну смерть) у хворих з ГІМ.

**Обмеження роботи.** Дослідження є одноцентровим та проведене в умовах рутинного використання первинної реваскуляризації міокарда в більшості хворих з ГІМ на тлі призначення сучасної

фармакотерапії, тому не можна поширювати отримані нами результати на когорту хворих без первинного перкутанного коронарного втручання та/або з фармакологічною реперфузією. Крім того, внаслідок недостатньої кількості хворих у досліджуваній вибірці нами були об'єднані ускладнення ГІМ з різними механізмами їх виникнення, що потребує подальших досліджень за участю більшої кількості хворих. Цей недолік був певною мірою компенсований окремим аналізом відносно кардіальної смерті, проведеним у проспективній когорті. Також обмеженням дослідження є відсутність даних динамічної оцінки статусу хворих та контролю за їх лікуванням протягом періоду спостереження (особливо з огляду на досить високу частоту настання кардіальної смерті протягом року в проспективній групі). Ця та інші клінічні особливості (пов'язані, насамперед, з пандемією COVID-19 та відповідними карантинними обмеженнями) певною мірою обмежують поширення результатів нашого дослідження на всю когорту хворих з ГІМ в Україні. Крім того, прогностична спроможність у передбаченні критеріїв настання кардіальної смерті, що їх було розроблено для оцінки ризику настання ККТ, є знахідкою, тому, можливо, корекції в цьому відношенні потребують не лише граничні значення критеріїв, а й формулювання самих показників (з метою підвищення їх інформативності). Усе це вимагає проведення більш масштабних досліджень для уточнення та верифікації отриманих перших результатів.

## ВИСНОВКИ

1. Кількісні та відсоткові показники лейкоцитарної ланки крові, а також показники гетерогенності тромбоцитів за розміром, оцінені в динаміці госпітального періоду гострого інфаркту міокарда, мають високі прогностичні властивості при виявленні схильності до ускладненого перебігу віддаленого періоду захворювання (як комбінованої кінцевої точки, так і настання кардіальної смерті). Особливо це стосується комбінованих показників, які враховують водночас зрушення лейкоцитарної та тромбоцитарної ланки.

2. Лейкоцитарний індекс, модифікований з метою врахувати виявлені нами динамічні зміни лейкоцитарної ланки, асоційовані з несприятливим віддаленим прогнозом (mLI), очікувано виявився найбільш потужним з оцінених нами прогностичних критеріїв у прогнозуванні комбінованої кінцевої точки (площа під кривою  $0,72 \pm 0,05$  ( $0,61-0,83$ ), при значеннях більше 140 ум. од. ВР 2,33 ( $1,53-3,55$ );  $p < 0,0005$ ), особливо в модифікації лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу з

додаванням інформації про негомогенність тромбоцитів за розміром (площа під кривою  $0,80 \pm 0,05$  ( $0,70-0,90$ ); його значенням більше 242 ум. од. притаманні чутливість 57,2 %, специфічність 100,0 %, позитивна передбачувальна цінність 100,0 %, негативна передбачувальна цінність 66,0 %, ВР 2,94 ( $2,02-4,29$ ), статистична значущість при розділенні груп за цим критерієм  $p < 0,00001$ ).

3. Отримані критерії валідизовані в аналізі проспективної когорти хворих, де також була виявлена здатність критеріїв, побудованих на індексах mLI та mLPI, прогнозувати настання кардіальної смерті протягом року після гострого інфаркту міокарда (причому, їх прогностична потужність перевищувала таку для показника NLR

та окремих лейкоцитарних і тромбоцитарних показників загальноклінічного аналізу крові), проте ці перші результати потребують подальших досліджень (і, можливо, модифікації індексів для підвищення їх інформативності).

4. Отримані критерії можуть ефективно доповнювати інформацію, яку надають інші клінічні маркери несприятливого прогнозу (зниження фракції викиду лівого шлуночка та швидкості клубочкової фільтрації, збільшення рівня С-реактивного білка та розміру лівого передсердя) у хворих з гострим інфарктом міокарда. Створений нами комп'ютерний алгоритм дозволяє спростити оцінку ризику хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST на підставі аналізу розроблених критеріїв.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз результатів – О.П., Т.Т.; збір матеріалу – О.Ш., І.Т., О.Д.; статистичне опрацювання даних – О.Ш.; оформлення статті – О.Д.*

## Література

1. Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 3.
2. Пархоменко О.М., Шумаков О.В., Талаєва Т.В. та ін. Нові можливості оцінювання ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за даними вивчення клітинного складу крові // Укр. кардіол. журн.– 2021.– № 1 (28).– С. 7–18.
3. All WHO fact sheets: Cardiovascular diseases (CVDs), 11 jun 2021.
4. Ayka B., Akin F., Celik O. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is related to stent thrombosis and high mortality in patients with acute myocardial infarction // *Angiology.*– 2015.– Vol. 66 (6).– P. 545–552. doi: 10.1177/0003319714542997.
5. Azab B., Zaher M., Weiserbs K.F. et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*– 2010.– Vol. 106 (4).– P. 470–476. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062.
6. Baginda Yusuf Siregar, Refli Hasan, Rahmad Isnanta. Association of Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) and Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) with Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Score in Acute Coronary Syndrome // *Intern. J. Research and Review.*– 2021.– Vol. 8 (5). doi: 10.52403/ijrr.20210501.
7. Budzianowski J., Pieszko K., Burchardt P. et al. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome // *Disease Markers.*– 2017. doi: 10.1155/2017/3041565.
8. Causes of Death. GBD Compare. 2019. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#settings=c22f4161680a3bc28a811e8acc7e8dd2a5e05e45>
9. Cesari F., Marcucci R., Gori A.M. et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients // *Thromb. Haemostasis.*– 2013.– Vol. 109 (5).– P. 846–853. doi: 10.1160/TH12-09-0709.
10. Chia S., Nagurney J.T., Brown D.F. et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*– 2009.– Vol. 103 (3).– P. 333–337. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.085.
11. Choi D.H., Kobayashi Y., Nishi T. et al. Combination of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention // *Angiology.*– 2019.– Vol. 70 (4).– P. 345–351. doi: 10.1177/0003319718768658.
12. Dentali F., Nigro O., Squizzato A. et al. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature // *Intern. J. Cardiology.*– 2018.– Vol. 266.– P. 31–37. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.116.
13. Desai K.N., Patel K., Shah M. et al. A study of platelet volume indices (PVI) in patients of coronary artery disease and acute myocardial infarction tertiary care hospital // *Int. J. Adv. Res.*– 2013.– Vol. 1 (6).– P. 185–191.
14. Frantz S., Hofmann U., Fraccarollo D. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction // *F.A.S.E.B. J.*– 2013.– Vol. 3.– P. 871–881. doi: 10.1096/fj.12-214049.
15. Frostegard J. The immune system in atherosclerosis. Immunomodulatory or antiinflammatory treatment that is effective against atherosclerosis and its complications are needed to ensure the hypothesis // *Lakartidningen.*– 2013.– Vol. 110 (43–44).– P. 1931–1934.
16. Gawlita M., Wasilewski J., Osadnik T. et al. Mean platelet

- volume and platelet-large cell ratio as prognostic factors for coronary artery disease and myocardial infarction // *Folia Cardiologica.*– 2015.– Vol. 10 (6).– P. 418–422. doi: 10.5603/FC.2015.0079.
17. Hong D., Choi K.H., Song Y.B. et al. Prognostic implications of post-percutaneous coronary intervention neutrophil-to-lymphocyte ratio on infarct size and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction // *Sci Rep.*– 2019.– Vol. 9 (1).– 9646. Published 2019 Jul 4. doi: 10.1038/s41598-019-46117-8.
  18. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
  19. Idzkowska E., Eljaszewicz A., Miklasz P. et al. The role of different monocyte subsets in the pathogenesis of atherosclerosis and acute coronary syndromes // *Scand. J. Immunol.*– 2015.– Vol. 82 (3).– P. 163–173. doi: 10.1111/sji.12314.
  20. Kaptoge S., Angelantonio E.D. Emerging risk factors collaboration C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction // *New Engl. J. Medicine.*– 2012.– Vol. 367 (14).– P. 1310–1320. doi: 10.1056/NEJMc1213688.
  21. Kossmann H., Rischplerl Ch., Hanus F. et al. Monocyte-platelet aggregates affect local inflammation in patients with acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*– 2019.– Vol. 287.– P. 7–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.009.
  22. Liu J., Ao W., Zhou J., Luo P. et al. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction // *Amer. J. Transl. Res.*– 2021.– Vol. 13 (5).– P. 4892–4899.
  23. Malhotra R., Marcelli D., von Gersdorff G. et al. Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio and serum albumin levels with C-reactive protein in hemodialysis patients: results from 2 International Cohort Studies // *Nephron.*– 2015.– Vol. 130 (4).– P. 263–270. doi: 10.1159/000437005.
  24. McEvoy M., Attia J., Thakkinian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis // Published online.– 2018.– 11. doi: 10.1155/2018/2703518.
  25. Nikolsky E., Grines C.L., Cox D.A. et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial) // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99 (8).– P. 1055–1061. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.066.
  26. Oylumlu M., Yıldız A., Oylumlu M. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome // *Anatol. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 15 (4).– P. 277–283. doi: 10.5152/akd.2014.5366.
  27. Rechciński T., Jasińska A., Forys J. et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Cardiol. J.*– 2013.– Vol. 20.– P. 491–498. doi: 10.5603/CJ.2013.0134.
  28. Rieckmann M., Delgobo M., Gaal C. et al. Myocardial infarction triggers cardioprotective antigen-specific T helper cell responses // *J. Clin. Investig.*– 2019.– Vol. 130.– P. 4922–4936. doi: 10.1172/JCI123859.
  29. Shiyovich A., Gilutz H., Plakht Y. White blood cell subtypes are associated with a greater-long-term risk of death after acute myocardial infarction // *Tex. Heart. Inst. J.*– 2017.– Vol. 44 (3).– P. 176–188. doi: 10.14503/THIJ-16-5768.
  30. Shumilah A.M., Othman A.M., Al-Madhangi A.K. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome // *BMC Cardiovasc. Disord.*– 2021.– Vol. 422. doi: 10.1186/s12872-021-02236-7.
  31. Silvestre-Roig C., Braster Q., Ortega-Gomez A., Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation // *Nature Reviews Cardiology.*– 2020. doi: 10.1038/s41569-019-0326-7.
  32. Verdoia M., Nardin M., Gioscia R. et al. Atherosclerosis Study Group (NAS). Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) increases the risk of suboptimal platelet inhibition and major cardiovascular ischemic events among ACS patients receiving dual antiplatelet therapy with ticagrelor // *Vascul. Pharmacol.*– 2020.– Vol. 132.– P. 106765. doi: 10.1016/j.vph.2020.106765.
  33. Zouridakis E.G., Garcia-Moll X., Koski J.C. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris // *Amer. J. Cardiology.*– 2000.– Vol. 86 (4).– P. 449–451. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00963-2.

**Показатели лейкоцитарного и тромбоцитарного звена крови в динамике госпитального периода у больных с острым инфарктом миокарда: возможность использования для оценки риска развития отдаленных осложнений****А.Н. Пархоменко, А.В. Шумаков, Т.В. Талаева, И.В. Третьяк, Е.В. Довгань**

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

**Цель работы** – на основе изучения динамических изменений клеточного состава крови в течение госпитального периода у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) разработать новый метод оценки риска развития отдаленных осложнений и адаптировать его к практическому применению в широкой клинической практике.

**Материалы и методы.** В исследование включили 148 больных с ОИМ, которые в период с января 2014 г. по июнь 2020 г. были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии с предварительным диагнозом острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST на ЭКГ. Часть больных была оценена ретроспективно, они составили группу 1 (n=92). В группу 2 (n=56) вошли пациенты, которые были исследованы проспективно с целью валидации разработанного метода оценки риска возникновения отдаленных осложнений ОИМ. По клинико-анамнестическим характеристикам и проведенному лечению группы больных не отличались. Исследование предусматривало 1-летний период наблюдения. В качестве конечной точки в группе 1 использовали: смерть, инсульт, обострение ИБС – в том числе, с потребностью в реваскуляризации, появление признаков застойной сердечной недостаточности или декомпенсации по поводу сердечной недостаточности, которая привела к госпитализации (дополнительно в группе 2 был проведен анализ относительно наступления кардиальной смерти).

**Результаты и обсуждение.** На основе анализа клинического профиля и динамики лабораторных показателей у больных с наступлением конечной точки были построены комплексные показатели – модифицированный лейкоцитарный индекс (mLI), который содержит значения количества и процента гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов на 1-е, 3-и и 10-е сутки ОИМ, и модифицированный лейкоцитарно-тромбоцитарный индекс (mLPI), который дополнительно включает в себя показатели негомогенности тромбоцитов по размеру (PDWс и P-LCR). Данные индексы с их предельными значениями (mLI > 140 усл. ед. и mLPI > 242 усл. ед.) были более информативны в предвидении отдаленных кардиоваскулярных событий, чем другие лабораторные маркеры (включая нейтрофильно-лейкоцитарное отношение, NLR). В проспективном исследовании (группа 2) показатели mLI и mLPI также оказались информативнее других маркеров (в частности, чем показатель NLR) при определении склонности к возникновению как комбинированной конечной точки (площади под кривой 0,71 для обоих;  $p < 0,0001$ ), так и смерти (площади под кривой 0,78 и 0,84, соответственно;  $p < 0,0001$ ). На основе полученных данных создан компьютерный алгоритм, упрощающий оценку риска у больных с ОИМ при помощи разработанных показателей.

**Выводы.** Новые маркеры высокого риска отдаленных событий у больных с ОИМ, разработанные на основе лейкоцитарно-тромбоцитарных показателей общего анализа крови, информативнее известных аналогов и могут быть применены в практике здравоохранения.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, общий анализ крови, прогноз, лейкоцитарно-тромбоцитарный индекс.

**Leukocyte and platelet markers of blood in the dynamics of the hospital period in patients with acute myocardial infarction: the ability to predict the development of long-term adverse events**

О.М. Parkhomenko, T.V. Talaeva, O.V. Shumakov, I.V. Tretyak, O.V. Dovhan

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

**The aim** – to create a new method of assessing the development of long-term complications in STEMI patients by studying blood cell composition and its adaptation to practical application in general clinical practice.

**Materials and methods.** The study was involved 148 patients with acute myocardial infarction (AMI) who was admitted from January 2014 to June 2020 to the intensive care unit. Some patients were evaluated retrospectively and were in group 1 (n=92). Group 2 – 56 patients, who were studied prospectively. The groups of patients did not differ in clinical and anamnestic characteristics and treatment. The study provided an annual observation period. The endpoint in group 1 was: death, stroke, exacerbation of coronary heart disease – including the need for revascularization, the development or decompensation for heart failure, which led to hospitalization (in addition, group 2 was analyzed for onset of cardiac death).

**Results and discussion.** There complex indicators were built, based on the analysis of the clinical profile and dynamics of laboratory parameters in patients with the onset of the endpoint – a modified leukocyte index (mLI), which contains the values of the number and percentage of granulocytes, lymphocytes and monocytes on days 1, 3 and 10 of STEMI and leukocyte-platelet index (mLPI), which additionally includes indicators of platelet inhomogeneity in size (PDWc and P-LCR). These indices with their limit values (mLI > 140 units and mLPI > 242 units) were more informative in predicting distant cardiovascular events than other laboratory markers (including neutrophil-leukocyte ratio, NLR). In a prospective study branch (group 2), the mLI and mLPI indicators also turned out to be more informative than other markers (in particular, the NLR indicator) in determining the propensity to occur as a combined endpoint (area under the curve 0.71 for both;  $p < 0.0001$ ), so and death (areas under the curve 0.78 and 0.84, respectively;  $p < 0.0001$ ). Based on the data obtained, a computer algorithm has been created that simplifies the risk assessment in AMI patients using the developed indicators.

**Conclusions.** Created leukocyte and leukocyte-platelet indices are highly informative in predicting the risk of complications in patients within a year after AMI.

**Key words:** acute myocardial infarction, general blood test, prognosis, leukocyte-platelet index.

УДК 616.127.005.4+616.12-008.331.1+615.225.2  
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.5.2438>

# Ефективність фіксованої подвійної комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією різного ступеня

М.І. Лутай, І.П. Голікова від імені учасників дослідження ПРЕСТОЛ \*

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

**Мета роботи** – визначити профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та супутньою артеріальною гіпертензією залежно від ступеня артеріальної гіпертензії (АГ); оцінити антигіпертензивну й антиангінальну ефективність фіксованої подвійної комбінації бісопрололу та периндоприлу.

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 170 кардіологів поліклінік із різних регіонів України. Кожен дослідник відбирав 15 послідовних амбулаторних пацієнтів, які приходили на звичайний візит. Критерії залучення: вік понад 18 років, наявність ІХС, артеріальний тиск (АТ) вище 140/90 мм рт. ст., частота скорочень серця (ЧСС) більше 60 за 1 хв, прийом бісопрололу в складі антигіпертензивної терапії протягом останніх 3 і більше місяців. Дослідження складалося із двох візитів. На кожному оцінювали об'єктивний статус пацієнта, заповнювали індивідуальну анкету (зокрема офісний систолічний і діастолічний АТ, ЧСС, дані ЕКГ, клінічні прояви ІХС, фактори ризику, особливості способу життя, супутні захворювання, призначена терапія), визначали прихильність до терапії, проводили корекцію терапії за необхідності, фіксували наявність побічних ефектів і небажаних явищ. Було проаналізовано рівні АТ та ЧСС на початку та в кінці випробування, частоту досягнення рекомендованих рівнів цих показників та антиангінальну ефективність лікування при призначенні обстеженим пацієнтам з ІХС і АГ різного ступеня коригованих доз бісопрололу і периндоприлу, а також оцінено зміни їхньої прихильності до терапії через 4 тижні лікування.

**Результати та обговорення.** Проаналізовано 2785 анкет пацієнтів. У наведене субдослідження було залучено 1747 пацієнтів з АГ та клінічними симптомами або документально підтвердженою ІХС. Середній вік обстежених становив  $(60,9 \pm 10,2)$  року, чоловіків було 57,1 %, жінок – 42,9 %. Серед них 554 (31,7 %) відзначали біль у грудній клітці, 935 (53,5 %) мали документованій інфаркт міокарда в анамнезі, 536 (30,7 %) обстеженим було проведено коронарентрографію, а 344 (19,8 %) пацієнтам – аортокоронарне шунтування/стентування. Призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу («Престилол», «Серв'є», Франція) протягом 4 тижнів у різних дозуваннях, залежно від ступеня АГ на першому візиті, замість монотерапії бісопрололом або комбінації бісопрололу з будь-яким інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину II, супроводжувалося поліпшенням самопочуття пацієнтів, статистично значущим ( $p < 0,001$ ) зменшенням кількості нападів стенокардії (з 4,48 ; 4,5 та 4,7 на тиждень на початку дослідження до 2,4; 2,9 та 2,3 на тиждень у пацієнтів з АГ 1, 2 і 3-го ступеня відповідно) та потреби в нітратах короткої дії (з 4,5; 4,9 та 5,9 таблетки на тиждень до 2,4; 2,9 та 2,3 таблетки на тиждень відповідно), зниженням АТ та ЧСС до цільових рівнів у значної частки пацієнтів (ЧСС  $\leq 70$  за 1 хв досягли 84,9 %, АТ  $\leq 140/90$  мм рт. ст. – 86,9 % пацієнтів). Найбільш вираженим абсолютне зниження показників АТ і ЧСС при застосуванні фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу було в пацієнтів з тяжчим перебігом АГ (сistolічного АТ – на 40,8 мм рт. ст., діастолічного АТ – на 21,4 мм рт. ст., ЧСС – на 21,8 за 1 хв).

\* Список лікарів – учасників дослідження ПРЕСТОЛ наведено в кінці статті.

**Висновки.** Використання фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів з ІХС та АГ різного ступеня дозволяє не тільки ефективно контролювати АТ і знизити ЧСС, а й має статистично значущий антиангінальний ефект, що відображається в зменшенні кількості нападів стенокардії та потреби в прийомі нітрогліцерину. Слід також зауважити значне підвищення прихильності пацієнтів до терапії.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, фіксована комбінація, бісопролол, периндоприл, напади стенокардії, ефективність лікування, прихильність до терапії.

**Н**а першій позиції в списку десяти провідних причин смертності, за даними ВООЗ (аналіз 2019–2020 рр.), як і раніше, стоять серцево-судинні захворювання. Кількість смертей від серцево-судинних захворювань зростає з більш як 2 млн у 2000 р. до майже 9 млн у 2019-му. За прогнозом ВООЗ, у 2030 р. цей показник може сягнути близько 23,6 млн осіб. Основне місце в структурі кардіоваскулярної смертності належить ішемічній хворобі серця (ІХС). На жаль, Україна посідає одне з перших місць у світі за цим показником: за даними Держстатистики за 2020 р., частка ІХС у структурі смертності від захворювань системи кровообігу становила 69,7 % (284 997 осіб).

DALY-показник (disability-adjusted life year) – перелік факторів ризику втрати років життя у зв'язку з хворобою або передчасною смертю – в осіб обох статей різного віку у світі очолює підвищений артеріальний тиск (АТ). Артеріальна гіпертензія (АГ) – найбільш поширене хронічне захворювання, яке призводить до розвитку серцево-судинних ускладнень, і поширеність її постійно зростає в усьому світі. Наразі більше 1,5 млрд осіб у світі хворіють на АГ, при цьому майже 45 % пацієнтів не знають, що в них підвищений АТ. В Україні зареєстровано понад 13 млн осіб, хворих на АГ, і щорічно цю хворобу виявляють у 1 млн українців. Підвищення АТ при АГ є головним фактором ризику розвитку атеросклерозу, гіпертрофії міокарда, порушення функції ендотелію судин і призводить до виникнення таких ускладнень, як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, раптова смерть, серцева недостатність (СН). Зв'язок між рівнем АТ і ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень прямий і не залежить від інших факторів ризику [4, 7]. Тому контроль АТ є найефективнішим способом запобігання виникненню зазначених ускладнень [9]. Незважаючи на сучасні можливості антигіпертензивної терапії, різноманітність та доступність антигіпертензивних препаратів, лише третина пацієнтів досягає ефективного контролю АТ. Вітчизняні епідеміологічні дослідження свідчать, що в Україні більшість пацієнтів з АГ (~ 81 %) не контролюють свій АТ достатньою мірою, систематично отримують лікування лише 14 %, а 35 % осіб приймають лікарські препарати періодично. Слід зазначити, що подібні результати спостерігаються у світовій практиці, здебільшого в

країнах з низьким/середнім матеріальним достатком (більше 70 % пацієнтів, що отримують антигіпертензивні препарати, не досягають цільових значень АТ) [1].

Більшість пацієнтів з ІХС та АГ проходять лікування в амбулаторних умовах. Своєчасна діагностика, проведення профілактичних заходів та призначення оптимальної медикаментозної терапії зменшують ризик виникнення ускладнень, сприяють поліпшенню якості життя та збереженню працездатності, зниженню кардіоваскулярної і загальної захворюваності та смертності. На жаль, ефективність лікування пацієнтів з ІХС та АГ є недостатньою з кількох причин. По-перше, при зборі анамнезу не завжди чітко з'ясовуються наявність та характеристики ангінозного болю. По-друге, пацієнти частіше звертають увагу і скаржаться на підвищений АТ, не контролюючи при цьому частоту серцевих скорочень (ЧСС) та наявність/кількість нападів стенокардії. У зв'язку з цим, лікарі частіше призначають виключно антигіпертензивну терапію. Слід пам'ятати, що ІХС є захворюванням з дуже високим ризиком, який залежить від характеру ураження вінцевих артерій і скоротливої функції міокарда, і в поєднанні з АГ (в Україні близько 75 % пацієнтів) він підвищується.

Найбільшу доказову базу позитивного впливу на прогноз пацієнтів з ІХС мають чотири групи лікарських засобів: β-адреноблокатори (β-АБ), переважно в осіб з перенесеним ІМ і СН, статини, антитромбоцитарні препарати, а також інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) у пацієнтів з АГ, СН та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу [8]. Ці групи медикаментів потрібно призначати всім пацієнтам зі встановленою ІХС за відсутності протипоказань. Слід також зазначити, що β-АБ є ефективними антиангінальними засобами. При лікуванні АГ використовуються п'ять основних класів препаратів: блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – ІАПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), дигідропіридинові антагоністи кальцію, тіазидні та тіазидоподібні діуретики, β-АБ [7]. Таким чином призначення β-АБ та ІАПФ разом зі статинами і антитромбоцитарними препаратами є найбільш обґрунтованим у пацієнтів з ІХС, які мають АГ [5].

Важливе місце в лікуванні пацієнтів з ІХС, особливо в тих, що перенесли ІМ або аортокоро-

нарне шунтування (АКШ), осіб із СН та аритміями (клас I, рівень доказів А), посідають  $\beta$ -АБ [3, 8]. Це ефективні антиангінальні препарати, які зменшують клінічні прояви захворювання: запобігають виникненню больових і безсимптомних епізодів ішемії міокарда, поліпшують прогноз захворювання. Так, застосування  $\beta$ -АБ після ІМ знижує ризик серцевої смерті й повторного ІМ на 30 %. Контроль ЧСС для пацієнта зі стабільною ІХС є найважливішою умовою ефективною антиангінальної терапії та безпосередньо пов'язаний із довгостроковим прогнозом. Зниження ЧСС призводить до поліпшення скоротливості, зменшення потреби міокарда в кисні, подовження діастолі, а разом з нею – періоду перфузії міокарда. Крім того,  $\beta$ -АБ зменшують збудливість міокарда, підвищують поріг фібриляції шлуночків серця та перешкоджають розвитку аритмій під час ішемії [13]. Клінічним критерієм ефективною дози  $\beta$ -АБ є зниження ЧСС до 55–60 за 1 хв у стані спокою. На цей час перевагу віддають  $\beta_1$ -селективним препаратам у зв'язку з меншим ризиком побічних реакцій і кращою переносимістю при тривалому застосуванні. Також важливою вимогою є необхідність забезпечити адекватний терапевтичний ефект протягом доби при одноразовому прийомі препарату [3].

Згідно з останніми європейськими та українськими рекомендаціями з лікування стабільної ІХС, блокатори РААС слід призначати всім пацієнтам з ІХС для запобігання серцево-судинним подіям (клас Іа, рівень доказів А) [3, 8]. Підставою для застосування такого підходу були результати двох великих досліджень HOPE та EUROPA, в яких в осіб зі стабільною стенокардією під впливом терапії раміприлом і периндоприлом було досягнуто статистично значущого зниження серцево-судинного ризику [6, 10, 11]. При цьому ефективнішими є ІАПФ, а призначення БРА, на думку деяких авторів, доцільне при поганій переносимості ІАПФ. Для пацієнтів зі стабільною ІХС, особливо за наявності перелічених вище супутніх захворювань (АГ, СН, ЦД), ІАПФ є одними з основних препаратів для лікування (клас I, рівень доказів А) [3]. Рішення про необхідність призначення цих лікарських засобів за наявності ІХС без спеціальних супутніх показань має прийматися з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.

Таким чином, призначення  $\beta$ -АБ та ІАПФ поруч зі статинами і антитромбоцитарними препаратами є найбільш обґрунтованим для пацієнтів з ІХС та АГ [12].

Актуальним наразі залишається питання прихильності до терапії. Ця проблема особливо важлива для пацієнтів з ІХС із супутньою АГ, яким необхідно приймати велику кількість препаратів. Тому важливу роль відіграє вміння лікаря спрос-

тити схему лікування і зменшити кількість призначених препаратів, віддаючи перевагу фіксованим комбінаціям із доведеною ефективністю, що впливають на прогноз. Призначення ліків один раз на добу замість трьох разів на добу сприяє підвищенню прихильності до терапії більше ніж на 20 %. Крім того, має значення синергічність дії складових компонентів фіксованих засобів.

На українському фармацевтичному ринку на сьогодні є перша в Європі фіксована комбінація  $\beta$ -АБ та ІАПФ – бісопрололу і периндоприлу («Престилол», «Серв'є», Франція), у діапазоні доз – 5/5, 5/10, 10/10 мг. Особливістю лікарського засобу є інноваційна технологія, розроблена компанією «Серв'є»: таблетка складається із двох роздільних шарів, завдяки чому компоненти не змішуються ані при виробництві, ані при зберіганні, а також не змінюють фармакокінетичних характеристик один одного.

У лютому-червні 2018 р. в Україні було проведено багатоцентрове відкрите обсерваційне дослідження ПРЕСТОЛ (ПРОфіль пацієнтів з ішемічною хворобою Серця й супутньою АГ, які у складі попередньої Терапії приймали бісопролол, але не досягли рекомендованих рівнів ЧСС і АТ). Результати дослідження продемонстрували необхідність ефективнішого контролю АТ, ЧСС, симптомів стенокардії в пацієнтів з ІХС та АГ [2].

**Мета роботи** – визначити профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією залежно від ступеня артеріальної гіпертензії; оцінити антигіпертензивну й антиангінальну ефективність фіксованої подвійної комбінації бісопрололу та периндоприлу.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 170 кардіологів поліклінік із різних регіонів України. Кожен дослідник відбирав 15 послідовних амбулаторних пацієнтів, які приходили на звичайну консультацію. Критеріями залучення були: вік понад 18 років, наявність ІХС, АТ вище 140/90 мм рт. ст., ЧСС більше 60 за 1 хв, прийом бісопрололу в складі антигіпертензивної терапії протягом останніх трьох і більше місяців. Критерії виключення: протипоказання до застосування препарату, вторинна АГ, цереброваскулярні захворювання в анамнезі (ішемічний/геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака впродовж < 6 місяців), ІМ за період до 6 місяців в анамнезі, реваскуляризація протягом менш ніж 3 місяців, нестабільна стенокардія, декомпенсована СН, тяжкий стеноз аортального або мітрального клапана, гіпертрофічна кардіоміопатія, декомпенсований ЦД, онкозахворювання,



хірургічне втручання менш ніж за 1 місяць до дослідження, вагітність, зловживання алкоголем або наркотиками, ортостатична гіпотензія.

Дослідження складалося із двох візитів. На першому оцінювали об'єктивний статус пацієнта, заповнювали індивідуальну анкету, яка містила таку інформацію: вік, офісний систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) АТ, ЧСС, дані електрокардіографії за можливості, клінічні прояви ІХС (симптоми стенокардії: кількість нападів стенокардії на тиждень та кількість таблеток нітрогліцерину на тиждень), фактори ризику й особливості способу життя, супутні захворювання, поточна терапія та рекомендоване лікування після візиту, яке лікар вважав найкращим для хворого, ґрунтуючись на власній клінічній практиці. Також дослідники оцінювали прихильність пацієнтів до лікування за інформацією щодо поточного використання антигіпертензивної терапії за допомогою опитувальника, висловлювали свою думку про доцільність («Чи розглядаєте Ви доцільність призначення фіксованої комбінації бісопрололу та ІАПФ цьому пацієнтові?») та причини («Якщо так, з якою метою Ви призначили фіксовану комбінацію бісопрололу й ІАПФ?») призначення фіксованої комбінації хворому. Усім пацієнтам на першому візиті видавали щоденник для фіксації показників АТ, ЧСС, симптомів стенокардії.

На другому візиті (через 4 тижні після залучення) в пацієнта вимірювали АТ, ЧСС, фіксували симптоми стенокардії та проводили корекцію терапії за необхідності, а також реєстрували наявність побічних реакцій.

Усі пацієнти у складі попереднього лікування приймали бісопролол у вигляді монотерапії або в комбінації з блокаторами РААС (ІАПФ або БРА) але не досягли рекомендованих рівнів ЧСС та АТ. На жаль, за відсутності чіткого ангінального синдрому лікарі-практики орієнтуються переважно на показник зниження АТ і не досягають рекомендованих рівнів ЧСС при лікуванні цих пацієнтів. У дослідженні аналізували рівні АТ і ЧСС на початку та в кінці випробування, частоту випадків досягнення рекомендованих рівнів цих показників і антиангінальну ефективність лікування при призначенні обстеженим пацієнтам з ІХС та різним ступенем АГ коригованих доз бісопрололу, периндоприлу, а також оцінювали зміни їхньої прихильності до терапії через 4 тижні лікування.

Дані аналізували з використанням методів описової статистики. Для кількісних змінних обчислювали кількість ( $n$ ), середнє арифметичне ( $M$ ), медіану ( $Me$ ), стандартне відхилення ( $\sigma$ ), мінімум та максимум, а для категоріальних – частоту ( $n$ ) і частку у відсотках, а також будували

графіки та діаграми, застосовували методи інтервального оцінювання (побудову 95 % довірчих інтервалів). Для порівняння груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) з подальшим застосуванням апостеріорного критерію множинних порівнянь Тьюкі (Tukey). У разі невиконання передумов ANOVA виконували ANOVA на рангах. Для оцінки динаміки кількісних змінних (порівняння «до» і «після») використовували критерій Стьюдента для парних даних або критерій знакових рангів Вілкоксона залежно від виконання передумов аналізу. Для оцінки динаміки категоріальних змінних використовували критерій МакНімара або критерій однорідності маргінальних частот. Перевірку нормальності розподілу даних здійснювали з використанням критерію Шапіро – Вілка при рівні значущості 0,01, а для інших тестів було взято рівень значущості 0,05. З метою уникнення ефекту множинних порівнянь при потребі застосовували поправку Бонферроні.

Статистичний аналіз виконували з використанням статистичних функцій електронних таблиць MS Excel і пакета прикладних програм SPSS 23.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано 2785 анкет пацієнтів. У наведене субдослідження залучили 1747 пацієнтів з гіпертонічною хворобою та з клінічними симптомами або документально підтвердженою ІХС. Середній вік обстежених становив ( $60,9 \pm 10,2$ ) року, чоловіків було 57,1 %, жінок – 42,9 %.

Серед них 554 (31,7 %) осіб відзначали біль у грудній клітці, у 935 (53,5 %) був документований ІМ в анамнезі, у 536 (30,7 %) обстежених провели коронарентрикулографію, а у 344 (19,8 %) пацієнтів – операцію/інтервенцію з реваскуляризації міокарда (АКШ/стентування).

З-поміж факторів ризику і коморбідних станів варто зазначити такі:

- куріння на цей час – 187 (10,7 %), у минулому – 585 (33,5 %), не курять – 975 (55,8 %) обстежених;
- середній рівень загального холестерину – ( $5,60 \pm 0,91$ ) ммоль/л у загальній групі, ( $5,80 \pm 0,89$ ) ммоль/л і ( $5,50 \pm 0,94$ ) ммоль/л у жінок та чоловіків відповідно; у пацієнтів з ІМ в анамнезі – ( $5,50 \pm 0,91$ ) ммоль/л, після АКШ/стентування – ( $5,20 \pm 0,88$ ) ммоль/л;
- серцево-судинні захворювання в анамнезі – у 1052 (60,2 %) пацієнтів;
- СН – у 671 (38,4 %) пацієнтів;
- ЦД – у 327 (18,7 %) обстежених;

Таблиця 1

## Основні характеристики пацієнтів обстежених груп на початку дослідження

Показник	АГ 1-го ступеня (n=505; 28,9 %*)	АГ 2-го ступеня (n=1027; 58,8 %*)	АГ 3-го ступеня (n=215; 12,3 %*)
ЦД	90 (17,8 %)	181 (17,6 %)	47 (21,9 %)
ІМ в анамнезі	301 (59,6 %)	565 (55,0 %)	85 (39,5 %)°
СН	162 (32,1 %)	423 (41,2 %)°	85 (39,5 %)
ЧСС за 1 хв	78,4±9,2	82,7±8,9#	88,3±10,0#°
САТ, мм рт. ст.	149,70±4,46	160,30±6,89#	180,4±11,5#°
ДАТ мм рт. ст.	91,80±4,98	97,20±6,28#	107,10±9,17#°
Кількість нападів стенокардії на тиждень	4,48±1,48	4,5±1,4	4,7±1,61
Кількість таблеток нітрогліцерину на тиждень	4,50±1,45	4,90±1,45#	5,9±1,93#°
Загальний холестерин, ммоль/л	5,31±1,06	5,77±1,01#	6,08±1,09#°

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm \sigma$ . \* Відсотки обчислені від кількості всіх пацієнтів, залучених у субдослідження (n=1747). # Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з АГ 1-го ступеня ( $p < 0,001$ ). ° Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з АГ 2-го ступеня ( $p < 0,001$ ).

- аритмія – в 811 (46,4 %) випадків (у 77,9 % – екстрасистоля, у 22,1 % – пароксизмальні тахікардії, переважно фібриляція передсердь);
- рівень фізичної активності у 547 (31,3 %) хворих був оцінений як низький, у 968 (55,4 %) – як середній, у 234 (13,4 %) – як високий;
- ожиріння зареєстроване у 610 (34,9 %) осіб від загальної кількості пацієнтів, залучених у субдослідження.

На цьому етапі дослідження була поставлена мета проаналізувати ефективність антигіпертензивної та антиангінальної терапії залежно від вихідних значень АТ на початку дослідження та після призначення подвійної фіксованої комбінації.

Для всіх пацієнтів, залучених у дослідження, на першому візиті середнє значення САТ становило ( $159,1 \pm 12,3$ ) мм рт. ст., а ДАТ – ( $94,0 \pm 7,8$ ) мм рт. ст. ЧСС для цих пацієнтів, підрахована об'єктивно на першому візиті, становила 62–145 за 1 хв, середня – ( $81,5 \pm 10,1$ ) за 1 хв.

Пацієнтів було розподілені на три групи залежно від ступеня АГ: з АГ 1-го ступеня (АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.), з АГ 2-го ступеня (160–179/100–109 мм рт. ст.), з АГ 3-го ступеня (більше 180/110 мм рт. ст.). Клінічна характеристика пацієнтів та їх гемодинамічні показники на початку обстеження наведені в *табл. 1*.

Серед пацієнтів з АГ 1-го ступеня в анамнезі у 90 (17,8 %) осіб був ЦД 2-го типу, у 162 (32,1 %) пацієнтів – СН, у 301 (59,6 %) обстежених – перенесений у минулому ІМ. Відповідно для пацієнтів

з АГ 2-го і 3-го ступеня ці показники становили: ЦД – 181 (17,6 %) і 47 (21,9 %), СН – 423 (41,2 %) і 85 (39,5 %), ІМ в анамнезі – 565 (55,0 %) і 85 (39,5 %). Таким чином, фактори ризику і дані анамнезу здебільшого не відрізнялися залежно від тяжкості АГ. Щодо перенесеного ІМ в анамнезі слід зазначити, що багато пацієнтів після ІМ не мають підвищеного АТ.

Об'єктивні показники на першому візиті в обстежених з АГ 1-го ступеня: середній АТ 149,7/91,8 мм рт. ст., середня ЧСС – 78,4 за 1 хв, кількість нападів стенокардії – 4,5 рази на тиждень, потреба в нітрогліцерині – 4,5 таблетки на тиждень. У пацієнтів інших груп ці результати відповідно становили 160,3/97,2 мм рт. ст., 82,7 за 1 хв, 4,5 і 4,9 на тиждень у пацієнтів з АГ 2-го ступеня і 180,4/107,1 мм рт. ст., 88,3 за 1 хв, 4,7 і 5,9 на тиждень у осіб з АГ 3-го ступеня.

Однак в усіх групах терапія, що була призначена до залучення в дослідження, не забезпечила достатнього контролю АТ і ЧСС, що негативно впливало на клінічний перебіг стенокардії (кількість нападів та потреба в нітрогліцерині).

У субдослідженні було проаналізовано, які препарати приймали пацієнти до першого візиту. За умовами залучення всі пацієнти мали приймати біспролол або у вигляді монотерапії, або в комбінації з ІАПФ (окрім оригінального периндоприлу) або БРА. Не виключався прийом статинів, антитромбоцитарних та антиаритмічних препаратів, нітрогліцерину короткої дії та інших препаратів,

Таблиця 2

**Препарати, що приймали пацієнти обстежених груп до першого візиту дослідження**

Препарат		АГ 1-го ступеня (n=505)	АГ 2-го ступеня (n=1027)	АГ 3-го ступеня (n=215)	Усього (n=1747)
Бісопролол (монотерапія)	2,5 мг	30 (5,9 %)	54 (5,3 %)	4 (1,9 %)	88 (5,04 %)
	5 мг	47 (9,3 %)	88 (8,6 %)	20 (9,3 %)	155 (8,87 %)
	10 мг	7 (1,4 %)	7 (0,7 %)	5 (2,3 %)	19 (1,09 %)
	Інші	3 (0,6 %)	4 (0,4 %)	0	7 (0,40 %)
	Усього	87 (17,3 %)	153 (14,9 %)	29 (13,5 %)	269 (15,4 %)
Бісопролол + ІАПФ		334 (66,1 %)	694 (67,6 %)	129 (60,0 %)	1157 (66,2 %)
Бісопролол + БРА		84 (16,6 %)	180 (17,5 %)	57 (26,5 %)	321 (18,4 %)

які не впливали на АТ. У *табл. 2* наведено розподіл пацієнтів вищезгаданих трьох груп (за ступенем АГ) залежно від лікування на момент залучення в дослідження.

Бісопролол у вигляді монотерапії був призначений 269 (15,4 %) пацієнтам, у тому числі 155 (8,87 %) пацієнтам у дозі 5 мг/добу. Доза препарату 10 мг/добу була призначена лише 19 (1,09 %) пацієнтам, залученим у це субдослідження. Частіше монотерапію бісопрололом призначали пацієнтам з АГ 1-го ступеня (17,2 %), хоча відмінності між групами були статистично не значущими.

Комбінацію бісопрололу з ІАПФ застосовували у 1157 (66,2 %) пацієнтів. Бісопролол з БРА було призначено 321 (18,4 %) обстеженому, переважно з АГ 3-го ступеня – 57 (26,5 %) пацієнтам. Відмінності між групами АГ 1-го ступеня та АГ 2-го ступеня порівняно з групою АГ 3-го ступеня за частотою призначення цієї комбінації (бісопрололу і БРА) були статистично значущими ( $p_{1-3}=0,003$ ;  $p_{2-3}=0,003$ ).

Серед ІАПФ найбільш часто призначали еналаприл (40,2 %), раміприл (27,9 %) та лізиноприл (27,6 %), серед БРА – валсартан (71 %) і лозартан (15,6 %). Середні дози окремих препаратів у різних комбінаціях базової терапії в пацієнтів з різним ступенем АГ представлені в *табл. 3*.

Результати аналізу свідчать, що пацієнти з АГ 1-го ступеня приймали бісопролол у середній дозі 4,5 мг, з АГ 2-го ступеня – 4,7 мг, з АГ 3-го ступеня – 5,2 мг на добу, що є недостатньою для оптимального контролю ЧСС у пацієнтів з ІХС. Середня ЧСС при терапії, яку приймали пацієнти до першого візиту в рамках дослідження, у пацієнтів з різним ступенем АГ становила відповідно: (78,4±9,2); (82,7±8,9) і (88,3±10,0) за 1 хв, а кількість нападів стенокардії – (4,48±1,48); (4,5±1,4) та (4,7±1,61) рази на тиждень. Наявність ангінально-

го болю відзначали 74,3 % пацієнтів, із них у 78 % була стенокардія напруження, у 3,3 % усіх випадків – стенокардія спокою.

Середні дози еналаприлу – 12,6; 13,8 і 15 мг/добу; раміприлу – 5,2; 6,3 і 8 мг/добу; лізиноприлу – 11; 12,2 та 11,6 мг/добу; валсартану – 114,7; 122 і 137,4 мг/добу; лозартану – 47,2; 56,6 та 58 мг/добу. Контроль АТ на тлі прийому монотерапії бісопрололом або в комбінації з ІАПФ або БРА в усіх трьох групах був недостатній: 149,7/91,8 мм рт. ст. – у обстежених з АГ 1-го ступеня; 160,3/97,2 мм рт. ст. – у осіб з АГ 2-го ступеня; 180,4/107,1 мм рт. ст. – у пацієнтів з АГ 3-го ступеня. Слід зазначити, що незалежно від кількості препаратів та призначених доз, цільові рівні ЧСС і АТ не були досягнуті в жодній із когорт обстежених.

Після першого візиту всім пацієнтам, залежно від вихідних ЧСС, АТ і з урахуванням раніше прийнятих доз бісопрололу та ІАПФ /БРА, призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в різних дозах. Препарат у дозуванні 5/5 мг один раз на добу було рекомендовано 525 (27,3 %) пацієнтам, 5/10 мг – 758 (42,8 %), 10/10 мг – 429 (27,9 %) обстеженим. Невеликій кількості пацієнтів – 35 (1,7 %) особам – було рекомендовано іншу дозу (1/2 стандартної таблетки 5/5 або 5/10 мг). Розподіл пацієнтів з різним ступенем АГ залежно від призначеної на другому візиті терапії представлено в *табл. 4*.

Пацієнтам з АГ 1-го ступеня на другому візиті частіше призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в дозах 5/5 та 5/10 мг (40,4 та 39,8 % осіб відповідно), рідше – 10/10 мг (15,4 % осіб). Обстеженим з АГ 2-го ступеня частіше препарат призначали в дозі 5/10 мг (45,2 %), а з АГ 3-го ступеня – однаково часто лікарі призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндо-

Таблиця 3

**Середні дози антигіпертензивних препаратів у різних комбінаціях базової терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня**

Група	Середні дози, мг	Бісопролол	Бісопролол + еналаприл	Бісопролол + раміприл	Бісопролол + лізиноприл	Бісопролол + інший ІАПФ	Бісопролол + валсартан	Бісопролол + лозартан	Бісопролол + інший сартан
АГ 1-го ступеня	n	87	113	123	83	15	66	9	9
	Бісопролол	4,4	4,5	4,4	4,9	4,3	4,3	4,3	4,7
	ІАПФ	–	12,6	5,2	11	–	–	–	–
	БРА	–	–	–	–	–	114,7	47,2	–
АГ 2-го ступеня	n	153	298	178	189	29	123	31	26
	Бісопролол	4,3	4,8	4,8	4,8	5	4,6	4,4	4,8
	ІАПФ	–	13,8	6,3	12,2	–	–	–	–
	БРА	–	–	–	–	–	122	56,6	–
АГ 3-го ступеня	n	29	54	22	47	6	39	10	8
	Бісопролол	5,5	4,8	5,2	5	4,6	5	5,5	6,3
	ІАПФ	–	15	8	11,6	–	–	–	–
	БРА	–	–	–	–	–	137,4	58	–

Таблиця 4

**Кількість і частка пацієнтів, яким була призначена фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу в різних дозах залежно від ступеня артеріальної гіпертензії \***

Доза фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу	АГ 1-го ступеня (n=505)	АГ 2-го ступеня (n=1027)	АГ 3-го ступеня (n=215)
5/5 мг	204 (40,4 %)	293 (28,5 %)	28 (13,0 %)
5/10 мг	201 (39,8 %)	464 (45,2 %)	93 (43,3 %)
10/10 мг	78 (15,4 %)	258 (25,1 %)	93 (43,3 %)

\* Іншу дозу використовували 22 (4,4 %) пацієнти з АГ 1-го ступеня, 12 (0,2 %) пацієнтів з АГ 2-го ступеня і 1 (0,4 %) пацієнтів з АГ 3-го ступеня.

прилу в дозах 5/10 і 10/10 мг (обидва дозування 43,3 % пацієнтів).

Ефективність терапії фіксованою комбінацією бісопрололу і периндоприлу оцінювали через 4 тижні після першого візиту. Повторний візит засвідчив, що призначення цього препарату в різних дозуваннях залежно від ступеня АГ на першому візиті, замість монотерапії бісопрололом або комбінації бісопрололу з будь-яким ІАПФ або БРА, супроводжувалося поліпшенням самопочут-

тя пацієнтів, зменшенням кількості нападів стенокардії та потреби в нітратах короткої дії, зниженням АТ та ЧСС до цільових значень.

Середні рівні АТ, ЧСС на другому візиті статистично значуще знизилися ( $p < 0,001$  для всіх параметрів і в усіх групах за ступенем АГ) і становили 127,5/79 мм рт. ст. та 63,9 за 1 хв у пацієнтів з АГ 1-го ступеня, 131,4/81,1 мм рт. ст. і 65 за 1 хв та 139,6/85,7 мм рт. ст. і 66,5 за 1 хв у обстежених з АГ 2-го та 3-го ступеня відповідно (рис. 1).

Таблиця 5

**Динаміка ЧСС у групах хворих з артеріальною гіпертензією різного ступеня залежно від вихідного рівня ЧСС**

ЧСС на першому візиті	АГ 1-го ступеня *			АГ 2-го ступеня **			АГ 3-го ступеня ***		
	n	Середня ЧСС за 1 хв		n	Середня ЧСС за 1 хв		n	Середня ЧСС за 1 хв	
		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування
> 90 за 1 хв	44	98	68,8 <sup>#</sup>	157	97,9	68,7 <sup>#</sup>	73	100,2	67,9 <sup>#</sup>
81–90 за 1 хв	117	85,7	65,9 <sup>#</sup>	377	86,1	66,6 <sup>#</sup>	88	86,9	67,5 <sup>#</sup>
71–80 за 1 хв	242	76,0	62,7 <sup>#</sup>	385	77,2	63,2 <sup>#</sup>	39	76,7	63,7 <sup>#</sup>
< 70 за 1 хв	78	66,7	60,5 <sup>#</sup>	108	68	60,4 <sup>#</sup>	15	68,5	61,5 <sup>#</sup>
Усього	481	78,9	63,7 <sup>#</sup>	1027	82,7	65,0 <sup>#</sup>	215	88,3	66,5 <sup>#</sup>

\* Пацієнти з ІХС і АГ 1-го ступеня приймали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в дозі: 5/5 мг (n=204), 5/10 мг (n=201), 10/10 мг (n=78). \*\* Пацієнти з ІХС і АГ 2-го ступеня приймали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в дозі: 5/5 мг (n=293), 5/10 мг (n=464), 10/10 мг (n=258). \*\*\* Пацієнти з ІХС і АГ 3-го ступеня приймали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в дозі: 5/5 мг (n=28), 5/10 мг (n=93), 10/10 мг (n=93). <sup>#</sup> Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування фіксованою комбінацією бісопрололу і периндоприлу (p<0,001).

Таким чином, абсолютне зниження показників було найбільше вираженим у пацієнтів з тяжчим перебігом АГ:

- АГ 3-го ступеня: зниження САТ – 40,8 мм рт. ст., ДАТ – 21,4 мм рт. ст., ЧСС – 21,8 за 1 хв;
- АГ 2-го ступеня: зниження САТ – 28,9 мм рт. ст., ДАТ – 16,1 мм рт. ст., ЧСС – 17,7 за 1 хв;
- АГ 1-го ступеня: зниження САТ – 22,2 мм рт. ст., ДАТ – 12,8 мм рт. ст., ЧСС – 14,5 за 1 хв.

Відмінності між групами за рівнем зниження САТ, ДАТ і ЧСС теж були статистично значущими (p<0,001 при попарному порівнянні груп за дина-

мікою параметрів, що аналізувалися, – САТ, ДАТ і ЧСС).

Статистично значущою (p<0,001) була динаміка ЧСС у пацієнтів з АГ різного ступеня після призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу. Різниця була тим більшою, чим вищою ЧСС була на початку дослідження (табл. 5).

Варто зазначити, що рівні САТ, ДАТ і ЧСС статистично значущо (p<0,001) знизилися у всіх групах пацієнтів, незалежно від призначеної дози препарату (табл. 6, рис. 2).

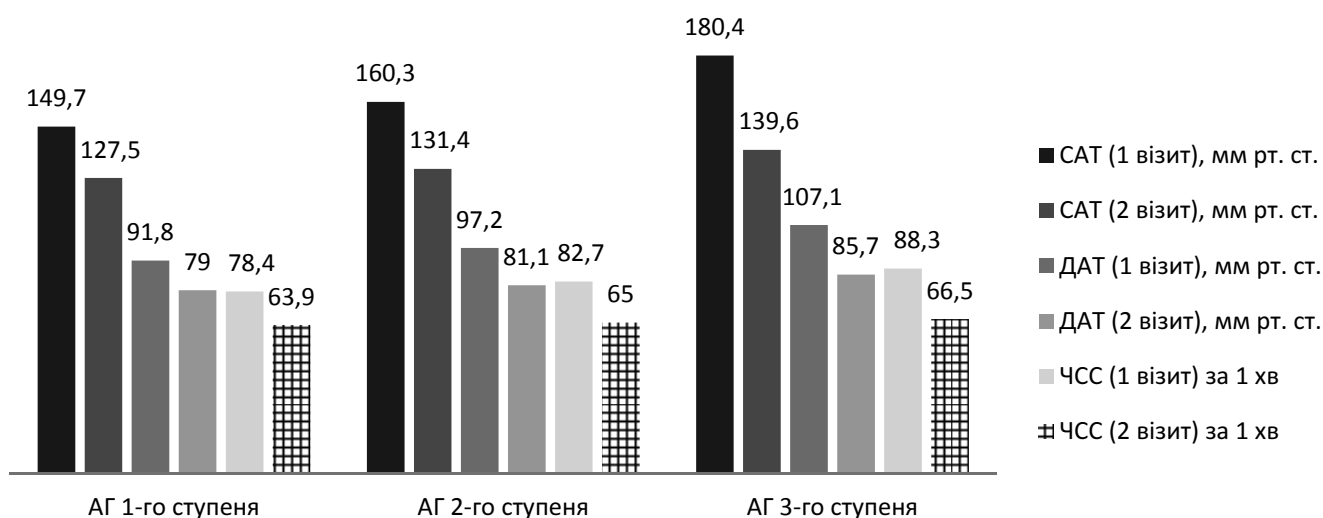


Рис. 1. Рівні АТ і ЧСС на тлі прийому фіксованої комбінації бісопрололу та периндоприлу протягом 4 тижнів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня.

Таблиця 6

**Середні значення САТ, ДАТ та ЧСС на другому візиті та середні величини їх зниження порівняно з першим візитом**

Доза фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС за 1 хв	↓САТ, мм рт. ст.	↓ДАТ, мм рт. ст.	↓ЧСС за 1 хв
2,5/2,5 мг	123,9	79,2	65	27,6*	12,9*	13,8*
2,5/5 мг	129,7	79,4	62,9	24,3*	13,3*	16,1*
5/5 мг	129,5	79,6	64,4	25,7*	13,7*	15,9*
5/10 мг	131,7	81,1	65,1	28,1*	13,2*	15,9*
10/10 мг	132,1	80,9	64,9	30,8*	16*	20,1*

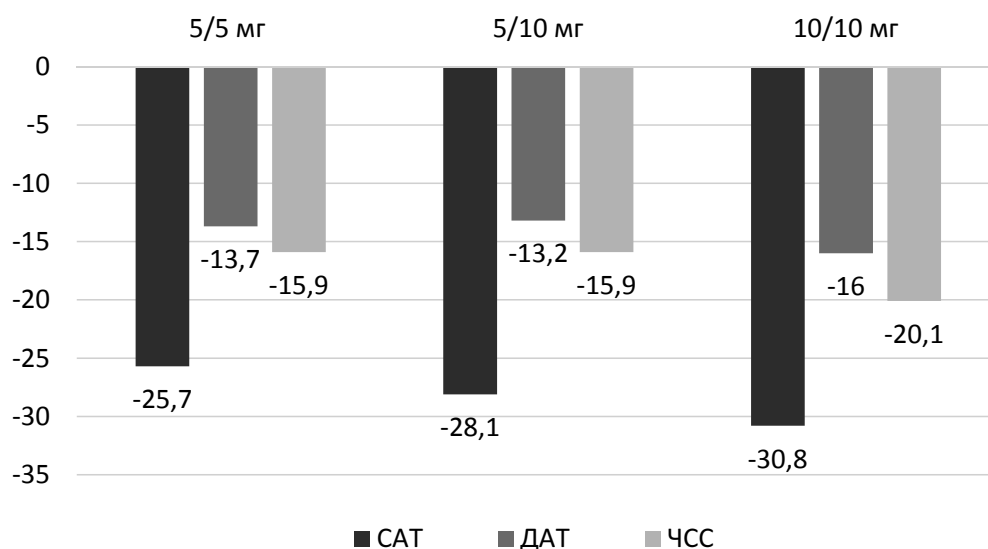


Рис. 2. Середнє зниження АТ і ЧСС залежно від дози фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу.

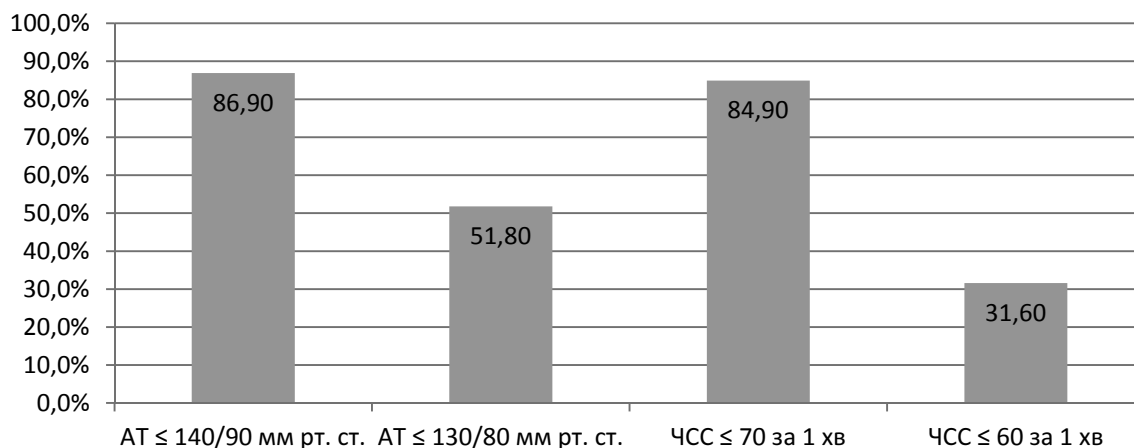


Рис. 3. Частка пацієнтів, які досягли рекомендованих рівнів АТ і ЧСС після призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу.

Таблиця 7

**Середні дози бісопрололу, ІАПФ і БРА базової терапії та в складі фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня**

Препарат	АГ 1-го ступеня	АГ 2-го ступеня	АГ 3-го ступеня	Середня доза
Еналаприл, мг	12,6	13,8	15	13,8
Раміприл, мг	5,2	6,3	8	6,5
Лізиноприл, мг	11	12,2	11,6	11,6
Валсартан, мг	114,7	122	137,4	124,7
Лозартан, мг	47,2	56,6	58	53,9
Бісопролол, мг	4,5	4,7	5,2	4,8
<b>У складі фіксованої комбінації</b>				
Бісопролол, мг	5,67	6,24	7,7	6,36
Периндоприл, мг	7,71	8,52	9,33	8,52

У табл. 7 наведено середні дози препаратів (бісопролол, ІАПФ, БРА), які не забезпечили ефективного контролю АТ та ЧСС (при залученні пацієнтів у дослідження) та середні дози периндоприлу й бісопрололу в складі фіксованої комбінації, призначеної на першому візиті, у пацієнтів з АГ різного ступеня.

При аналізі вихідних доз бісопрололу та ІАПФ/БРА виявлено зрозумілу закономірність призначення вищих доз препаратів у групах пацієнтів з вищим АТ, але попри це оптимальних показників АТ і ЧСС не досягнуто.

Ці дані свідчать, що призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу, замість окремого прийому бісопрололу з різними ІАПФ або БРА, дозволило підібрати адекватні ефективні дози  $\beta$ -АБ та ІАПФ та досягти цільових рівнів ЧСС і АТ у значної кількості пацієнтів в усіх гру-

пах. Зазначеного ефекту досягали не тільки завдяки поліпшенню прихильності хворих до лікування, а й унаслідок збільшення дози препаратів.

У загальній групі обстежених відзначено велику частку пацієнтів, які досягли рекомендованих рівнів показників після призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу (рис. 3): АТ  $\leq 140/90$  мм рт. ст. – 86,9 %,  $\leq 130/80$  мм рт. ст. – 51,8 % осіб; ЧСС  $\leq 70$  за 1 хв – 84,9 %,  $\leq 60$  за 1 хв – 31,6 % пацієнтів.

У всіх пацієнтів на тлі застосування фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу виявлено статистично значуще зменшення ( $p < 0,001$ ) кількості нападів стенокардії та потреби в прийомі нітрогліцерину. Середня арифметична кількість нападів стенокардії зменшилася з  $(4,56 \pm 1,40)$  на тиждень на першому візиті до  $(2,5 \pm 0,7)$  нападів на тиждень через 4 тижні лікування фіксованою ком-

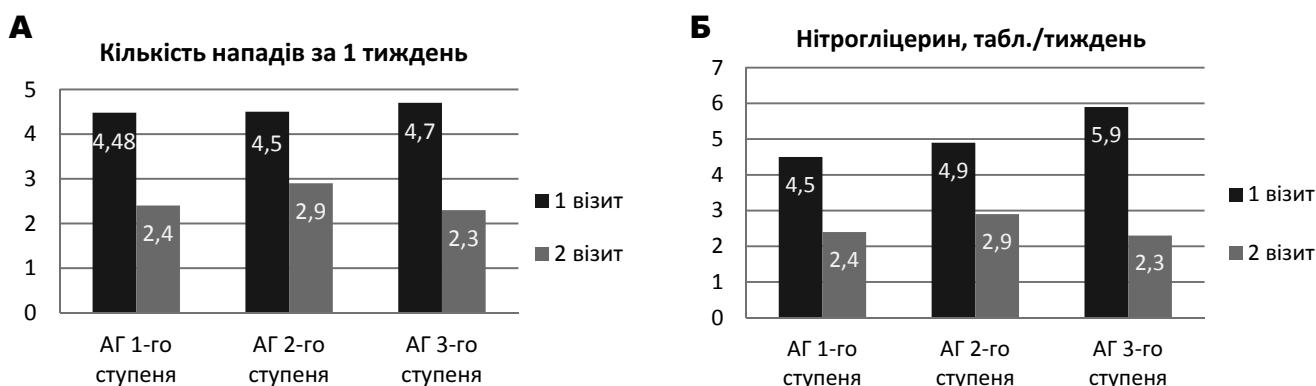


Рис. 4. Антиангінальна ефективність фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня – вплив на кількість нападів стенокардії (А) та потребу в прийомі нітрогліцерину (Б).

бінацією бісопрололу та периндоприлу, а потреба в нітрогліцерині зменшилася з  $(5,10 \pm 1,45)$  до  $(2,60 \pm 0,78)$  таблетки на тиждень. Динаміку нападів стенокардії в групах пацієнтів з АГ різного ступеня графічно представлено на *рис. 4*.

Таким чином застосування фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу дозволяє не тільки ефективно контролювати АТ, а й завдяки зниженню ЧСС має статистично значущий антиангінальний ефект, що відображається в зменшенні кількості нападів стенокардії та потребі в прийомі нітрогліцерину. Як зазначалося вище (*див. табл. 7*), середня доза бісопрололу, яка була призначена пацієнтам до залучення в дослідження, становила  $(4,8 \pm 0,6)$  мг, у той час як у складі призначеної на візиті фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу –  $(6,36 \pm 0,71)$  мг. Найбільш виражений антигіпертензивний і антиангінальний ефект спостерігали в пацієнтів з АГ 3-го ступеня.

На сьогодні актуальним залишається питання прихильності пацієнтів до призначеної терапії. Доведено, що низька прихильність до лікування є причиною виникнення одного з десяти серцево-судинних ускладнень. Особливо ця проблема є нагальною для пацієнтів з ІХС та АГ, яким необхідно приймати велику кількість препаратів. У таких ситуаціях важливу роль у підвищенні прихильності хворого до терапії відіграє вміння лікаря спростити схему лікування і зменшити кількість призначуваних таблеток.

На другому візиті, при призначенні фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу, встановлено статистично значуще ( $p < 0,001$ ) поліпшення прихильності пацієнтів до призначеної терапії в усіх обстежених групах – вона збільшилася у 66,5 %, не змінилася – у 27,6 % і зменшилася – у 2,9 % обстежених.

Як відомо, з точки зору зниження АТ, комбінація ІАПФ і  $\beta$ -АБ не є оптимальною у зв'язку з їх подібним впливом на РААС. Але ця комбінація має значну перевагу в пацієнтів з ІХС, особливо з перенесеним ІМ і наявністю стенокардії (ішемії), СН. Це пов'язано з тим, що  $\beta$ -АБ мають цілу низку механізмів безпосереднього впливу на ішемію міокарда (зниження ЧСС, зменшення потреби серцевого м'яза в кисні, збільшення діастолі, ефекти перерозподілу коронарного кровотоку на користь ішемізованих ділянок).

Ми не знайшли в наявній літературі аналізу ефективності фіксованої комбінації ІАПФ і  $\beta$ -АБ, хоча лікарські засоби цих двох груп призначають разом більшості пацієнтів з ІХС і АГ ( $\beta$ -АБ – 85 %, ІАПФ – 82 % осіб, CLARIFY, 2018 р.) [1].

Таким чином, використання фіксованих комбінацій сьогодні є стандартним і найважливішим підходом до ведення пацієнтів за наявності в них високого і дуже високого серцево-судинного ризику.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження ПРЕСТОЛ продемонструвало, що дози препаратів (бісопролол, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II), які призначаються при лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією різного ступеня, недостатні для досягнення рекомендованих рівнів частоти скорочень серця і артеріального тиску та оптимального антигіпертензивного й антиангінального ефектів.

2. Застосування фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу в різних дозуваннях, залежно від ступеня артеріальної гіпертензії на першому візиті, замість монотерапії бісопрололом або комбінації бісопрололу з будь-яким інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину II, супроводжувалося поліпшенням самопочуття пацієнтів, статистично значущим ( $p < 0,001$ ) зменшенням кількості нападів стенокардії (з 4,48 ; 4,5 та 4,7 на тиждень на початку дослідження до 2,4; 2,9 та 2,3 на тиждень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1, 2 і 3-го ступеня відповідно) та потреби в нітратах короткої дії (з 4,5; 4,9 та 5,9 таблетки на тиждень до 2,4; 2,9 та 2,3 таблетки на тиждень відповідно), зниженням артеріального тиску та частоти скорочень серця до цільових значень у великій частці пацієнтів. Таким чином фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу дозволяє не тільки ефективно контролювати артеріальний тиск і знизити частоту скорочень серця, а й має статистично значущий антиангінальний ефект.

3. Абсолютне зниження рівня артеріального тиску і частоти скорочень серця при застосуванні фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу було найбільш вираженим у пацієнтів з тяжким перебігом артеріальної гіпертензії (систолического артеріального тиску – на 40,8 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску – на 21,4 мм рт. ст., частоти скорочень серця – на 21,8 за 1 хв).

4. Призначення фіксованої комбінації препаратів статистично значуще підвищує прихильність пацієнтів до терапії.



*Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження ПРЕСТОЛ.*

*Спонсорство, витрати на публікацію цього дослідження – ТОВ «Серв'є Україна».*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, редагування тексту – М.Л.; огляд літератури, формування висновків, написання тексту – І.Г.*

**Доступність даних.** Проаналізована сукупність даних поточного дослідження доступна за обґрунтованим запитом. Додаткова інформація з бази даних дослідження доступна на сайті «Українського кардіологічного журналу»: [ucardioj.com.ua](http://ucardioj.com.ua)

## Література

1. Лутай М.І., Пархоменко О.М., Лисенко Г.Ф. та ін. Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру CLARIFY // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 4.– С. 19–30.
2. Лутай М.І., Голікова І.П. Лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією: результати дослідження ПРЕСТОЛ // Укр. кардіол. журн.– 2019.– № 1.– С. 19–30.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– К., 2021.– 320 с.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця (адапована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія.– 2016.– № 2 (46).– С. 113–126.
5. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. et al. Perindopril and  $\beta$ -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis // Amer. Heart J.– 2015.– Vol. 170 (6).– P. 1092–1098.
6. Brugs J.J., Bertrand M., Remme W. et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials // Cardiovasc. Drugs. Ther.– 2017.– Vol. 31 (4).– P. 391–400.
7. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: Erratum // J. Hypertens.– 2019.– Vol. 37 (2).– P. 456.
8. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (3).– P. 407–477.
9. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J.– 2021.– Vol. 42 (34).– P. 3227–3337.
10. Fox K.M. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised: double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet.– 2003.– Vol. 362 (9386).– P. 782–788.
11. Rodriguez-Granillo G.A., Vos J., Bruining N. et al. Investigators of the EUROPA Study. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study) // Am. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 100 (2).– P. 159–163.
12. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. et al. American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension // Hypertension.– 2015.– Vol. 65 (6).– P. 1372–1407.
13. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multi-center trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators // JACC.– 1995.– Vol. 25 (1).– P. 231–238.

**Эффективность фиксированной двойной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией разной степени****М.И. Лутай, И.П. Голикова от имени участников исследования ПРЕСТОЛ**

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

**Цель работы** – определить профиль пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей артериальной гипертензией в зависимости от степени артериальной гипертензии (АГ); оценить антигипертензивную и антиангинальную эффективность фиксированной двойной комбинации бисопролола и периндоприла.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 170 кардиологов поликлиник из разных регионов Украины. Каждый исследователь отбирал 15 последовательных амбулаторных пациентов, приходивших на обычный визит. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ИБС, артериальное давление (АД) выше 140/90 мм рт. ст., частота сокращений сердца (ЧСС) выше 60 в 1 мин, прием бисопролола в составе антигипертензивной терапии в течение последних 3 и более месяцев. Исследование состояло из двух визитов. На каждом оценивали объективный статус пациента, заполняли индивидуальную анкету (в частности офисное систолическое и диастолическое АД, ЧСС, данные ЭКГ, клинические проявления ИБС, факторы риска, особенности образа жизни, сопутствующие заболевания, назначенная терапия), определяли приверженность к терапии, проводили коррекцию терапии при необходимости, фиксировали наличие побочных эффектов и нежелательных явлений. Были проанализированы уровни АД и ЧСС в начале и в конце исследования, частота достижения рекомендуемых уровней этих показателей и антиангинальная эффективность лечения при назначении обследованным пациентам с ИБС и АГ разной степени скорректированных доз бисопролола и периндоприла, а также и оценены изменения их приверженности к терапии через 4 недели лечения.

**Результаты и обсуждение.** Проанализировано 2785 анкет пациентов. В субисследование были включены 1747 пациентов с АГ и с клиническими симптомами или документально подтвержденной ИБС. Средний возраст обследованных составил  $(60,9 \pm 10,2)$  года, мужчин было 57,1 %, женщин – 42,9 %. Среди них 554 (31,7 %) отмечали боль в грудной клетке, у 935 (53,5 %) был документирован инфаркт миокарда в анамнезе, 536 (30,7 %) пациентам была проведена коронарентрикулография, а 344 (19,8/ %) – аортокоронарное шунтирование/стентирование. Назначение фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла («Престилол», «Сервье», Франция) в течение 4 недель в различных дозировках в зависимости от степени АГ на первом визите, вместо монотерапии бисопрололом или комбинации бисопролола с любым ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатором рецепторов ангиотензина II, сопровождалось улучшением самочувствия пациентов, статистически значимым ( $p < 0,001$ ) уменьшением количества приступов стенокардии (с 4,48, 4,5 и 4,7 в неделю в начале исследования до 2,4; 2,9 и 2,3 в неделю у пациентов с АГ 1, 2 и 3-й степени соответственно) и потребности в нитратах короткого действия (с 4,5; 4,9 и 5,9 таблетки в неделю до 2,4; 2,9 и 2,3 таблетки в неделю соответственно), снижением АД и ЧСС до целевых уровней у значительной части пациентов (ЧСС  $\leq 70$  в 1 мин достигли 84,9 %, АД  $\leq 140/90$  мм рт. ст. – 86,9 % пациентов). Наиболее выраженное абсолютное снижение показателей АД и ЧСС при назначении фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла было у пациентов с более тяжелым течением АГ (систолического АД – на 40,8 мм рт. ст., диастолического АД – на 21,4 мм рт. ст., ЧСС – на 21,8 в 1 мин).

**Выводы.** Использование фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов с ИБС и АГ разной степени позволяет не только эффективно контролировать АД и снизить ЧСС, но и имеет статистически значимый антиангинальный эффект, что отражается в уменьшении количества приступов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина. Следует также отметить значительное повышение приверженности пациентов к терапии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, бисопролол, периндоприл, приступы стенокардии, эффективность лечения, приверженность к терапии.

**The effectiveness of a fixed double combination (bisoprolol, prestarium) in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension different degrees****M.I. Lutai, I.P. Golikova, on behalf of PRESTOL study participants**

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

**The aim** – to evaluate the hypotensive and antianginal efficacy of a fixed double combination (bisoprolol, perindopril) in patients with coronary artery disease (CAD) and concomitant hypertension.

**Materials and methods.** The study involved 170 cardiologists from various regions of Ukraine. Each researcher selected 15 consecutive outpatients with coronary heart disease who came for a regular visit. Inclusion criteria: age over 18 years old, blood pressure (BP) above 140/90 mm Hg, heart rate (HR) above 60 bpm, bisoprolol as part of antihypertensive therapy in the last  $\geq 3$  months. The study included two visits. At each visit, the patient's objective status was assessed; an individual questionnaire with office systolic and diastolic blood pressure, heart rate, ECG data, clinical manifestations of CAD, risk factors, lifestyle features, concomitant diseases, current therapy was filled out. Medication adherence was also evaluated, the therapy was corrected if necessary and the presence of side effects and adverse events was registered. We analyzed the levels of BP and HR at the beginning and at the end of the study, the percentage of achievement of the recommended levels of these indicators, the antianginal efficacy of treatment and adherence to therapy in patients with CAD and different degrees of hypertension after 4 weeks of treatment.

**Results and discussion.** 2785 patient questionnaires were provided by doctors, 1747 patients were included in substudy. The mean age of the patients was  $60.9 \pm 10.2$  years old, men – 57.1 %, women – 42.9 %. The diagnosis of coronary artery disease was based on: chest pain – 554 (31.7 %), a history of documented myocardial infarction – 935 (53.5 %), coronary ventriculography – 536 (30.7 %), revascularization (CABG/stenting) – 344 (19.8 %) patients. The use of a fixed combination of previously taken drugs (perindopril, bisoprolol) for 4 weeks allows to reduce heart rate and blood pressure effectively (HR  $\leq 70$  bpm reached 84.9 % of patients, BP  $\leq 140/90$  mm Hg – 86.9 %), to reduce the number of angina attacks (from 4.48, 4.5 and 4.7 per week at the beginning of the study to 2.4; 2.9 and 2.3 per week in patients with 1, 2 and 3 degrees of hypertension, respectively) and the need for nitroglycerin from 4.5; 4.9 and 5.9 tab per week up to 2.4; 2.9 and 2.3 tab per week. The most significant absolute decrease of BP and HR was in patients with a more severe degree of hypertension (decrease systolic BP was – 40.8 mm Hg, diastolic BP – 21.4 mm Hg, HR – 21.8 bpm).

**Conclusions.** The study demonstrated that the use of the fixed combination of bisoprolol and perindopril in patients with coronary artery disease and concomitant hypertension (different degrees) helps to improve treatment efficacy, to achieve recommended levels of blood pressure and heart rate, also has a significant antianginal effect (reliable decrease of the number of angina attacks and the need to take nitroglycerin) and increases adherence to therapy.

**Key words:** coronary artery disease, arterial hypertension, fixed combination, bisoprolol, perindopril, blood pressure, number of angina attacks, treatment efficacy, treatment adherence.

**Список лікарів – учасників дослідження ПРЕСТОЛ**

Андрієнко Н.Ф., Артеменко Н.Г., Артџомова Ю.М., Бабієнко-Сосонна О.А., Базелинський В.М., Бакунович Т.К., Барабаш Л.М., Бас А.П., Батанова І.В., Безсмертна Г.О., Бессмертна О.В., Беякова В.Г., Бережна Т.П., Бела Г.В., Биковська Л.Ю., Бовкунова І.О., Бонар О.О., Бондаренко О.І., Бондаренко Р.Б., Бондаренко Т.І., Брода Л.К., Бурко В.Я., Бутрак М.О., Вайда У.С., Валестані В.В., Ващилко А.С., Величко К.В., Вережнікова Г.П., Веселова Г.С., Вечірко А.Л., Викторова О.І., Вишован М.В., Вітренко С.Г., Вітюк О.В., Возна О.М., Волкова Н.І., Габрель А.В., Гайсюк А.А., Герасимець В.О., Глуговський О.Л., Головата В.А., Гребенчук О.Л., Гребенюк О.В., Гриненко К.В., Грищенко К.М., Грищенко Л.В., Гуз Н.Л., Давиденко В.В., Давиденко Л.М., Дацун І.Г., Демкович Н.М., Дзезман О.Л., Душкевич М.Т., Єпанчинцева О.А., Жало Т.В., Забіяка Л.К., Завадська Н.М., Заєць І.І., Зайченко К.Л., Залізник О.В., Заплатинський Б.С., Зленко О.М., Зодова Т.М., Зубова Л.П., Карасьова Н.Я., Карпенко Л.Д., Качула О.О., Кашуба В.Н., Кемкіна І.М., Кілівник Л.М., Кириченко А.С., Кислейко А.Ф., Ковальський О.С., Козак І.М., Козловська І.Д., Концева А.Л., Коровіна В.П., Коростиль Л.В., Крамаренко В.В., Кривякіна В.Т., Кузькін А.В., Кулинич С.Є., Кулікова І.О., Купріянова Л.В., Курило О.Д., Кутувий В.І., Кушнір Л.В., Лавренчук Т.О., Лаца О.П., Лещук О.Б., Лисюк Т.Ф., Литвиненко О.А., Литовченко Г.М., Ліфантьєва Н.О., Лузан І.І., Лук'яненко Т.О., Лушпа О.А., Магдалиць Т.І., Магдебурга Л.П., Макаренко Л.Я., Макаренко О.Г., Малихіна І.Ю., Мандзюк Р.А., Маслова Л.Г., Медведик С.М., Мец В.А., Мілютенко Л.В., Мірошник Т.Д., Мірошніченко Н.В., Михайлів Н.Д., Михальцова О.Ю., Мінаєва С.О., Мірошніченко Г.О., Молотягіна С.П., Мороз І.Ф., Москаленко О.В., Мошко Л.В., Муравська А.В., Навка О.Є., Надєїна Н.В., Надорак О.П., Назаренко С.В., Назарова І.Л., Насвіт Р.А., Находнова М.М., Несмеянов О.М., Ніколаєнко Л.А., Овсяннік І.В., Овчінікова Н.М., Онищук О.І., Оніщенко О.В., Онуцька Л.П., Осадча О.А., Осядла Е.С., Павленко Н.А., Палій О.Б., Панасюк М.В., Пасічник Г.М., Перевертнюк Н.М., Перепелюк М.М., Пешко І.П., Платонова С.В., Погребняк Л.О., Подоляк С.А., Поліщук І.В., Польщикова А.Т., Пономарьова О.В., Руденко Л.Г., Рудь В.М., Самойленко Т.Е., Самура С.А., Сахно В.В., Скуртов А.М., Спіріна О.І., Старова Л.М., Степаненко О.С., Столярова Н.М., Титаренко В.О., Тищенко О.В., Тігай Т.Л., Тімен А.В., Ткаленко О.М., Ткаченко Л.О., Трофімова О.Г., Удод Л.К., Українець О.П., Федчук У.Я., Фенчин Х.О., Філатова С.М., Халавка Г.І., Хиимиця Л.Г., Химко Н.Р., Ходин В.М., Хотченкова І.І., Ціва Т.А., Цимбалюк І.Л., Черемісіна І.А., Черкас О.Е., Чечко С.В., Чурілов К.С., Шаніна С.І., Шаркаді Ж.Ю., Шептицька І.А., Шкуренко Т.В., Шкутенко Ю.Є., Шльонський Б.А., Шняк І.Ю., Шпак К.О., Юрченко Н.Е., Яржемська І.Л., Ярова О.Д.

# Вплив багатокомпонентної терапії на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

О.О. Матова<sup>1</sup>, Л.А. Міщенко<sup>1</sup>, О.Б. Кучменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

**Мета роботи** – визначити прогностичні фактори поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка (ДФЛШ) у пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії упродовж трирічного лікування із застосуванням багатокомпонентної антигіпертензивної терапії.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 102 пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ). Пацієнти отримували потрібну фіксовану комбінацію (блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи / антагоніст кальцію / діуретик), до якої додавали четвертий препарат (спіронолактон, еплеренон, моксонідин, тора-семід або небіволол). Стан ДФЛШ вивчали на початку та наприкінці дослідження. Проводили офісне та амбулаторне вимірювання артеріального тиску (АТ), ехокардіографію, оцінювали клінічні характеристики, особливості нейрогормонального, прозапального статусу.

**Результати та обговорення.** Порухення ДФЛШ встановлено в 75,5 % пацієнтів. Частіше спостерігали діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ) першого ступеня – 63,7 %. Пацієнтів розподілено на дві групи: перша (n=25) – особи без вихідних порушень ДФЛШ, друга (n=77) – пацієнти з ДДЛШ. Хворі з ДДЛШ були старшими за віком, мали більшу тривалість артеріальної гіпертензії, вищі показники індексу маси тіла, добової екскреції альбуміну з сечею, офісного та амбулаторного АТ, у них вдвічі частіше реєстрували порушення добового ритму АТ та супутній цукровий діабет. ДДЛШ у 100 % випадків асоціювалася з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), підвищенням вмісту в плазмі крові білків запалення (С-реактивного білка, фібриногену), цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ ), збільшення активності лейкоцитарної еластази, макрофагальної матриксної металопротеїнази-12. Концентрація в крові альдостерону, активного реніну, добової екскреції метанефринів із сечею між групами не відрізнялася.

**Висновки.** Поліпшення та стабілізація показників ДФЛШ відбувалися одночасно із регресом ГЛШ (нормалізація індексу маси міокарда лівого шлуночка у 35,1 %, у інших 64,9 % – суттєве зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка) на тлі поліпшення контролю АТ, зменшення частки пацієнтів з порушенням його добового ритму. Незалежними чинниками величини відношення  $E/E'$  через 3 роки лікування були вихідні рівні альдостерону в плазмі крові ( $\beta=0,556$ ;  $p=0,0001$ ), глюкози ( $\beta=0,366$ ;  $p=0,0001$ ), активного реніну ( $\beta=-0,223$ ;  $p=0,004$ ), добова екскреція альбуміну із сечею ( $\beta=0,188$ ;  $p=0,016$ ), вік пацієнта ( $\beta=0,192$ ;  $p=0,023$ ). Шанси на поліпшення ДФЛШ зростали в 3,7 разу, якщо пацієнт з РАГ не мав цукрового діабету, відбувався регрес ГЛШ.

**Ключові слова:** резистентна артеріальна гіпертензія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, багатокомпонентна антигіпертензивна терапія, предиктори поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка.

Існують переконливі докази, що резистентність до антигіпертензивної терапії асоціюється з вищим ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень (ССУ) більш ніж удвічі порівняно з пацієнтами з контрольованою артеріальною гіпертензією (АГ) [5, 11, 21]. Обсерваційні дослідження свідчать, що в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ) навіть після досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) зберігається вищий ризик ССУ порівняно з пацієнтами, у яких резистентності до лікування немає [11, 22]. Вища частота виявлення коморбідності порівняно з пацієнтами з контрольованою АГ, а саме цукрового діабету (ЦД) (48 % проти 30 %), хронічної хвороби нирок (ХХН) (45 % проти 24 %), ішемічної хвороби серця (ІХС) (41 % проти 22 %), цереброваскулярних захворювань (16 % проти 9 %), суттєво підвищує ризик виникнення ССУ в пацієнтів з РАГ [21]. Резистентність до антигіпертензивної терапії та, як наслідок, тривало підвищений АТ призводять до структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка (ЛШ), що значно збільшує частоту і ступінь вираження гіпертрофії (ГЛШ) та діастолічної дисфункції (ДДЛШ) лівого шлуночка. Відомо, що підвищення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) є предиктором розвитку ССУ, частота яких упродовж 10 років становить понад 20 % [14]. Одночасно доклінічна стійка або така, що прогресує, ДДЛШ пов'язана з розвитком серцевої недостатності (СН) та зростанням ризику загальної смерті в 1,8 разу незалежно від інших факторів серцево-судинного ризику [2, 7, 12]. ДДЛШ вважається критичною ланкою між АГ та СН, особливо у випадку СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), поширеність якої поступово зростає протягом останніх десятиліть [16]. За даними S. Ubaid-Girioli та співавторів [23], у більшості (95 %) пацієнтів з РАГ спостерігається ДДЛШ на тлі збереженої систолічної функції ЛШ. Враховуючи важливе прогностичне значення ДДЛШ, видається актуальним вивчення динаміки показників діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ) на тлі тривалої багатокомпонентної терапії в пацієнтів з РАГ.

**Мета роботи** – визначити прогностичні фактори поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії упродовж трирічного лікування із застосуванням багатокомпонентної антигіпертензивної терапії.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У дослідження залучено 102 пацієнтів з істинною РАГ. Тривалість спостереження становила  $(3,2 \pm 0,1)$  року. Впродовж цього періоду перші три місяці пацієнти отримували стандартизовану терапію у вигляді потрібної фіксованої комбінації (блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)/антагоніст кальцію/діуретик) у максимальних переносних дозах. Унаслідок недосягнення цільового рівня АТ на тлі трикомпонентної терапії за достатньої прихильності до лікування пацієнтам почергово на три місяці додавали спіронолактон, еплеренон, моксонідин, торасемід або небіволлол. Після закінчення цього фрагмента дослідження до трикомпонентної терапії кожному пацієнту для подальшого застосування призначали найефективніший з перелічених четвертий антигіпертензивний препарат. Зокрема для 56,1 % осіб це були антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, для 26,8 % – торасемід, 14,6 % – небіволлол, 2,5 % – моксонідин. Задля поліпшення контролю АТ частині пацієнтів (35,2 %) додавали п'ятий антигіпертензивний препарат. При залученні в дослідження та на кожному етапі лікування пацієнтам надавали інформацію про засоби модифікації способу життя і корекції традиційних факторів серцево-судинного ризику.

Пацієнти були ознайомлені з умовами дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому. В дослідження не залучали пацієнтів з вторинною АГ, наявністю перенесених менш як за 6 місяців інфаркту міокарда, реваскуляризації, мозкового інсульту, клінічних виявів СН, уражень клапанів серця, що потребують хірургічного втручання, онкологічних захворювань протягом останніх 5 років, вагітності, зловживання алкоголем або наркотиками, декомпенсованого ЦД ( $HbA1c \geq 8\%$ ).

Середній вік на момент залучення в дослідження становив  $(51,5 \pm 1,0)$  року, тривалість АГ – у середньому  $(13,5 \pm 1,0)$  року; частка чоловіків (52 %) та жінок (48 %) суттєво не відрізнялася. Усім пацієнтам було проведено комплексне клінічне обстеження – аналіз характеру скарг, анамнестичних та об'єктивних даних на початку дослідження, а також на всіх етапах спостереження.

Офісний та добовий амбулаторний АТ оцінювали на візиті залучення на тлі попередньої терапії, потім на фоні призначеного лікування. Офісний АТ вимірювали відповідно до правил вимірювання АТ у присутності медперсоналу осцилометричним методом, використовуючи автоматичний прилад

OMRON 705-IT [25]. Добове амбулаторне монітування АТ (ДМАТ) здійснювали за допомогою апарату АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартною методикою з 15-хвилинними інтервалами в денний (з 6:00 до 22:00) та 30-хвилинними інтервалами в нічний (з 22:00 до 6:00) періоди. Цільовим рівнем АТ за даними офісних вимірювань вважали < 140/90 мм рт. ст., за даними ДМАТ: для середньодобового АТ < 130/80 мм рт. ст., середньоденного АТ < 135/85 мм рт. ст., середньонічного АТ < 120/70 мм рт. ст. [25].

Усім пацієнтам проводили ехокардіографію за стандартним протоколом на початку дослідження і наприкінці, через три роки. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою Європейської асоціації з візуалізації серцево-судинної системи [14], визначали ІММЛШ як відношення маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла, а також до зросту пацієнта в степені 2,7 ( $m^{2.7}$ ). Відносно товщину стінок (ВТС) обчислювали за формулою:  $VTC = KDP / 2 T3C$ , де КДР – кінцеводіастолічний розмір ЛШ, а ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ. ГЛШ діагностували при значеннях ІММЛШ понад 115 і 95  $г/м^2$  (або 50  $кг/м^{2.7}$  і 47  $кг/м^{2.7}$ ) відповідно в чоловіків і жінок [19], концентричний характер змін ЛШ – при значеннях ВТС  $\geq 0,43$  [19]. Розраховували об'єм лівого передсердя (ЛП) та індекс кінцеводіастолічного об'єму (ІКДО), ФВЛШ за загальноприйнятими формулами.

Стан ДФЛШ оцінювали за кривою трансмітрального кровотоку в імпульсно-хвильовому режимі доплерографії, також вивчали швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана методом тканинної доплерографії. Оцінювали такі показники: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е), максимальну швидкість наповнення ЛШ у систолу передсердя (А), час сповільнення кровотоку в ранню фазу діастолі (DT), час ізовольмічного розслаблення (IVRT). Розраховували відношення швидкісних характеристик (Е/А). За даними тканинної доплерографії вимірювали максимальні швидкості діастолічних хвиль, відповідні ранньому (Е') і пізньому (А') наповненню ЛШ, їх відношення (Е'/А'), систолічну швидкість (S') руху фіброзного кільця мітрального клапана. Дослідження здійснювали в ділянці медіальної та латеральної частин фіброзного кільця мітрального клапана, розраховуючи середні значення швидкісних показників. Визначали відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максимальної швидкості діастолічної хвилі руху мітрального кільця (Е/Е').

Біохімічні дослідження (вміст у крові глюкози, креатиніну, сечової кислоти) виконували за

допомогою біохімічного аналізатора Biosystems A25 (Іспанія). Визначали імунотурбідиметричним методом рівень високочутливого С-реактивного білка (С-РБ), фібриногену, екскрецію альбуміну в добовому зразку сечі (ЕАС) на автоматичному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія). Функцію нирок оцінювали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахунковим методом за формулою СКД-ЕРІ. Імуноферментним методом визначали концентрацію активного реніну (ІВЛ, Німеччина) і альдостерону (ІВЛ, Канада) в плазмі крові, метанефринів (ІВЛ, Німеччина) у добовій сечі, фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у плазмі крові, використовуючи набори Labsystems iEMS (Фінляндія).

Активність протеолітичних ферментів – лейкоцитарної еластази (ЛЕ) та макрофагальної матриксної металопротеїнази-12 (ММП-12) у сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом А. Кубишкіна та співавторів [1].

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу оцінювали за тестом Колмогорова – Смірнова. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість та відсотки. Залежно від характеру розподілу змінних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна – Уїтні, для порівняння якісних показників –  $\chi^2$  за Пірсоном з побудовою таблиць спряженості. Для визначення наявності і ступеня взаємозв'язку між змінними використовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном або ранговий кореляційний аналіз за Спірменом. Для визначення предикторів застосовували покроковий регресійний аналіз, а також бінарну логістичну регресію. При значенні  $p < 0,05$  відмінності вважали статистично значущими.

## РЕЗУЛЬТАТИ

При первинному обстеженні (до призначення фіксованої трикомпонентної комбінації антигіпертензивних препаратів) порушення ДФЛШ встановлено в 75,5 % (77 осіб) пацієнтів з РАГ, водночас у 24,5 % (25 осіб) ДДЛШ не було. Згідно з критеріями S.F. Nagueh та співавторів [17], частіше спостерігали ДДЛШ першого ступеня – 63,7 % (65 осіб), значно рідше діагностували ДДЛШ другого ступеня – в 11,8 % (12 осіб). Залежно від вихідного стану ДФЛШ пацієнти розподілені на дві групи: перша (n=25) – пацієнти без вихідних порушень

Таблиця 1

**Клінічна характеристика пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією при первинному обстеженні залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка**

Показник	Перша група (n=25)	Друга група (n=77)	p
Вік, роки	43,1±2,4	55,5±1,0	0,0001
Чоловіча стать	20 (80,0 %)	38 (49,4 %)	0,003
Тривалість АГ, роки	10,1±2,0	14,4±0,8	0,024
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,4±0,8	33,4±0,5	0,034
Куріння	7 (28,0 %)	17 (22,1 %)	> 0,05
Сімейний анамнез ранніх ССЗ	20 (80,0 %)	48 (62,3 %)	> 0,05
Цукровий діабет	3 (12,0 %)	29 (37,7 %)	0,013
ІХС	5 (20,0 %)	9 (11,7 %)	> 0,05
Інсульт/ТІА	3 (12,0 %)	12 (15,6 %)	> 0,05
ХХН	6 (24,0 %)	29 (37,7 %)	> 0,05
Дисліпідемія	17 (68,0 %)	52 (67,5 %)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,2	6,4±0,2	0,001
Креатинін, мкмоль/л	90,13±3,8	97,1±3,5	> 0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	362,2±14,5	335,9 ±9,9	> 0,05
ШКФ, мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> )	87,7±4,0	70,8±2,0	0,001
ЕАС, мг/24 год	24,9±3,2	49,9±8,4	0,006
С-РБ, мг/л	4,1±0,1	5,1±0,3	0,002
ФНП-α, пг/мл	6,7±0,2	7,6±0,4	0,043
Фібриноген, г/л	2,7±0,1	3,2±0,1	0,023
ІЛ-6, пг/мл	1,1±0,1	1,5±0,2	0,045
Активність ЛЕ, нмоль/мл · хв	0,214±0,024	0,295±0,009	0,004
Активність ММП-12, нмоль/мл · хв	0,141±0,009	0,176±0,019	0,013
Альдостерон, нг/дл	21,5±1,8	23,8±1,5	> 0,05
Ренін активний, нг/л	15,8±3,0	11,2±1,9	> 0,05
АРС, ум. од.	2,6±0,4	11,8±1,7	0,002
Метанефрини в сечі, мкг/24 год	159,4±14,9	155,3 ±9,3	> 0,05

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm m$ . ССЗ – серцево-судинні захворювання; ТІА – транзиторна ішемічна атака; АРС – альдостерон-ренінове співвідношення.

ДФЛШ, друга (n=77) – обстежені з ДДЛШ. Зміни ДФЛШ на початку дослідження в пацієнтів з РАГ асоціювалися з деякими клінічними особливостями. Так, пацієнти другої групи були старшими за віком, мали значно більшу тривалість АГ та вищий індекс маси тіла (ІМТ), серед них була більшою частка жінок (табл. 1).

Пацієнти досліджуваних груп не відрізнялися за наявністю сімейного анамнезу ранніх серцево-судинних захворювань, ІХС, дисліпідемії, куріння, цереброваскулярних ускладнень, ХХН. Однак значно частіше в пацієнтів другої групи реєстрували супутній ЦД – 37,7 % проти 12 % осіб першої групи (p=0,013), спостерігали ниж-



Таблиця 2

**Динаміка структурно-функціональних показників лівого шлуночка в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією залежно від вихідного стану діастолічної функції лівого шлуночка протягом періоду спостереження**

Показник	Перша група (n=25)		Друга група (n=77)		P
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	
ЛП, мл/м <sup>2</sup>	25,8±0,7	23,3±1,5**	34,9±1,0	28,8±0,9***	0,0001
КДР, см	5,0±0,1	4,8±0,06	5,0±0,1	4,7±0,1*	> 0,05
ІКДО, мл/м <sup>2</sup>	53,9±1,4	48,4±1,9	58,2±1,4	48,3±1,1*	0,032
ТЗС ЛШ, см	1,30±0,03	1,18±0,02*	1,42±0,02	1,30±0,02***	0,001
ТМШП, см	1,31±0,02	1,22±0,02*	1,44±0,02	1,34±0,02***	0,0001
ВТС ЛШ, ум. од.	0,52±0,01	0,49±0,01**	0,57±0,01	0,55±0,01****	0,001
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	118,6±4,1	96,9±2,4*	147,9±3,8	117,9±4,0****	0,0001
ІММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	54,2±1,9	44,7±1,4*	73,1±1,9	57,8±1,9****	0,0001
ФВЛШ, %	63,9±0,7	64,6±0,6	62,8±0,7	64,8±0,5	> 0,05
E, см/с	72,8±2,9	71,0±1,6	73,2±2,3	64,1±1,8****	> 0,05
A, см/с	62,6±2,2	70,0±4,5*	79,6±2,6	76,2±2,4	0,0001
E/A	1,1±0,04	1,1±0,07	1,1±0,05	0,9±0,02***	> 0,05
DT, мс	178,5±2,8	169,1±3,7*	190,1±3,0	209,2±5,6****	0,013
IVRT, мс	90,9±2,9	89,3±2,0	107,9±2,5	103,7±2,3***	0,0001
E', см/с	11,3±0,4	11,1±0,7	8,3±0,2	8,7±0,3**	0,045
A', см/с	11,3±0,4	11,6±0,6	10,7±0,4	10,6±0,3	> 0,05
S', см/с	9,8±0,3	9,8±0,3	8,2±0,2	8,3±0,3**	0,002
E/E'	6,8±0,3	6,6±0,2	9,0±0,2	7,7±0,3***	0,0001
ЧСС за 1 хв	76,6±1,9	73,2±2,3	74,9±1,0	75,0±1,3	> 0,05

Дані наведено у вигляді  $M \pm m$ . p – статистична значущість відмінностей вихідних показників між групами. Статистична значущість відмінностей показників між групами при повторному обстеженні: # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001. Статистична значущість відмінностей показників порівняно з первинним обстеженням: \* p<0,0001; \*\* p<0,05. ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ЧСС – частота скорочень серця.

чий показник ШКФ (p=0,001) та більшу альбумінурію (p=0,006). У пацієнтів з вихідними порушеннями ДФЛШ у 100 % випадків встановлено ГЛШ з ознаками концентричного ремоделювання (табл. 2). У групі пацієнтів з нормальною ДФЛШ у 6 (24 %) осіб за відсутності ГЛШ визначали концентричне ремоделювання ЛШ, у більшості (76 %; 19 осіб) також спостерігали концентричну ГЛШ, але істотно меншого ступеня, ніж у пацієнтів з ДДЛШ. У пацієнтів другої групи значення ІММЛШ становило (147,9±3,8) г/м<sup>2</sup>, що на 24,7 % перевищувало аналогічний показник осіб першої групи – (118,6±4,1) г/м<sup>2</sup> (p=0,0001), переважно за рахунок потовщення стінок ЛШ.

Значення ВТС у пацієнтів з ДДЛШ було на 9,6 % більшим порівняно з пацієнтами першої групи (відповідно (0,57±0,01) та (0,52±0,01) ум. од.; p=0,001). Наявність діастолічних порушень ЛШ в осіб другої групи збігалася зі встановленою різницею між показниками швидкості A (p=0,0001), інтервалу DT (p=0,013), IVRT (p=0,0001) у досліджуваних групах, а також зі зниженням швидкості ранньої діастолічної хвилі E' (p=0,045), збільшенням показника E/E' (p=0,0001) у другій групі обстежених порівняно з пацієнтами першої групи. Як наслідок погіршення ДФЛШ, у пацієнтів другої групи встановлено на 35,3 % більший (p=0,0001) об'єм ЛП. Пацієнти обох груп мали

Таблиця 3

**Динаміка артеріального тиску в пацієнтів першої та другої груп за період спостереження (M±m)**

Показник	Перша група (n=25)		Друга група (n=77)		P
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	
Офісний САТ, мм рт. ст.	165,7±3,1	134,2±2,4 <sup>###</sup>	176,2±1,8	135,1±2,1 <sup>###</sup>	0,005
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	100,1±3,1	82,0±2,4 <sup>#</sup>	95,1±1,5	80,4±1,4 <sup>###</sup>	> 0,05
Δ Офісного САТ, %	17,2±2,9		24,0±1,3		0,016
Δ Офісного ДАТ, %	14,3±1,6		16,6±1,3		> 0,05
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	162,2±3,0	145,5±1,9 <sup>#</sup>	169,0±1,3	138,7±1,8 <sup>###</sup>	0,045
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	96,0±2,8	84,9±2,7 <sup>#</sup>	93,3±1,5	78,8±1,4 <sup>###</sup>	> 0,05
Δ Середньодобового САТ, %	10,9±2,7		18,2±1,2		0,011
Δ Середньодобового ДАТ, %	11,1±3,0		15,5±1,4		> 0,05
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	168,7±3,2	151,0±2,3 <sup>###</sup>	173,5±1,3	143,8±1,9 <sup>###</sup>	> 0,05
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	101,4±3,1	88,8±3,2 <sup>###</sup>	97,0±1,5	83,1±1,6 <sup>###</sup>	> 0,05
Δ Середньоденного САТ, %	11,9±2,5		17,2±1,1		0,022
Δ Середньоденного ДАТ, %	12,6±2,9		14,3±1,2		> 0,05
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	149,6±3,1	134,3±2,9 <sup>#</sup>	160,5±1,6	128,2±1,9 <sup>###</sup>	0,003
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	84,9±2,6	76,4±1,9 <sup>#</sup>	85,4±1,5	69,6±1,2 <sup>###</sup>	> 0,05
Δ Середньонічного САТ, %	9,1±3,0		20,7±1,7		0,001
Δ Середньонічного ДАТ, %	8,4±3,1		19,3±2,0		0,005
ДІ САТ, %	11,4±1,3	10,7±2,3	7,3±0,7	10,7±0,9 <sup>#</sup>	0,008
ДІ ДАТ, %	16,1±1,3	13,0±2,2 <sup>#</sup>	11,6±0,8	15,7±1,1 <sup>#</sup>	0,006
ВСАТ за день, мм рт. ст.	14,3±0,6	13,4±0,7	17,0±0,4	14,7±0,5 <sup>#</sup>	0,001
ВДАТ за день, мм рт. ст.	10,7±0,3	11,2±0,4	11,4±0,3	12±0,4	> 0,05
ВСАТ за ніч, мм рт. ст.	14,7±0,8	13,0±0,6	14,7±0,5	14,2±0,7	> 0,05
ВДАТ за ніч, мм рт. ст.	10,7±0,5	10,4±0,3	10,3±0,3	11,3±0,5	> 0,05
Частка хворих з добовим ритмом АТ non-dipper, nigh-peaker, %	32,0	20,0 <sup>#</sup>	61,0	49,4 <sup>#</sup>	0,032

Дані наведено у вигляді M±m. p – статистична значущість відмінностей вихідних показників між групами. Статистична значущість відмінностей показників між групами при повторному обстеженні: \* p<0,05; \*\* p<0,01. Статистична значущість відмінностей показників порівняно з первинним обстеженням: # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,0001.

збережену систолічну функцію ЛШ – ФВЛШ була в межах нормальних значень, хоча систолічна швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана S', що корелює із скоротливістю ЛШ, у пацієнтів з ДДЛШ була істотно меншою (p=0,002).

На початку дослідження до призначення трикомпонентної антигіпертензивної терапії рівень систолічного АТ (САТ) за даними офісного вимі-

рювання (p=0,005) і за даними ДМАТ (p=0,045) у пацієнтів з ДДЛШ перевищував відповідні значення в першій групі (табл. 3). Суттєва різниця середнього САТ за добу була пов'язана зі збільшенням у групі пацієнтів з діастолічними порушеннями ЛШ рівня САТ протягом ночі, що асоціювалося зі зниженням добового індексу (ДІ) САТ. Тобто пацієнти другої групи мали більш виражені порушення добового ритму АТ (p=0,032) у вигляді добового

профілю АТ за типом non-dipper та nigh-peaker порівняно з пацієнтами першої групи (61 % проти 32 %;  $p=0,032$ ). Незважаючи на відсутність істотних розбіжностей щодо значення діастолічного АТ (ДАТ), офісного та за даними ДМАТ, у пацієнтів з ДДЛШ виявлено нижчий показник ДІ ДАТ ( $p=0,001$ ). Це підтверджує, що для пацієнтів з РАГ та ДДЛШ характерним є недостатнє зниження також рівня ДАТ уночі. Виявлено суттєво вищу варіабельність САТ (ВСАТ) у пацієнтів другої групи порівняно з першою групою (відповідно  $(17,0\pm 0,4)$  та  $(14,3\pm 0,6)$  мм рт. ст.;  $p=0,001$ ). Варіабельність ДАТ (ВДАТ) між групами суттєво не відрізнялася.

Вивчаючи можливий вплив РААС та симпато-адреналової системи на формування ДДЛШ у пацієнтів з РАГ, спостерігали зіставний рівень активного реніну та альдостерону в плазмі крові в групах порівняння. Однак виявлено, що показник АРС був у 4,5 рази більшим у групі пацієнтів з ДДЛШ ( $p=0,002$ ) порівняно з першою групою, хоча він не перевищував нормальне значення і не відповідав рівню, притаманному первинному альдостеронізму [4]. Статистично значущої різниці за значенням добової екскреції метанефринів не виявлено.

Показники, що характеризують інтенсивність запалення низької градації, а саме вміст білків гострої фази запалення – С-РБ і фібриногену, прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , а також активність ЛЕ та МММ-12 в осіб з ДДЛШ були значно більшими, ніж у пацієнтів без діастолічних порушень ЛШ.

Так, вміст С-РБ на 24,3 % ( $p=0,002$ ), фібриногену на 18,5 % ( $p=0,023$ ), ІЛ-6 на 36,4 % ( $p=0,045$ ), ФНП- $\alpha$  на 13,4 % ( $p=0,043$ ), активність ЛЕ на 37,9 % ( $p=0,004$ ), а МММ-12 на 24,8 % ( $p=0,013$ ) перевищували відповідні показники пацієнтів без ДДЛШ.

Через три роки лікування спостерігали поліпшення ДФЛШ у пацієнтів другої групи. Кількість осіб з порушенням ДФЛШ зменшилася на 42,3 % ( $p<0,05$ ). Тобто, у 33 (42,3 %) пацієнтів другої групи ознак ДДЛШ на момент останнього обстеження не було. ДДЛШ зберігалася в 57,7 % пацієнтів, з них ДДЛШ першого ступеня реєстрували у 53,2 % (41 особа), частка пацієнтів з ДДЛШ другого ступеня зменшилася втричі і становила 3,8 % (3 особи). За даними трансмітральної і тканинної доплерографії виявили суттєве зменшення відношення  $E/E'$  з  $9,0\pm 0,2$  до  $7,7\pm 0,3$  ( $p<0,0001$ ), що свідчить про позитивний вплив антигіпертензивного лікування на тиск наповнення ЛШ. Показники доплерографії трансмітрального кровотоку мали різноспрямовану динаміку, що відбувалося за рахунок покращання діастолічних влас-

тивостей ЛШ і трансформації ДДЛШ другого ступеня в перший у частини пацієнтів. Поліпшення стану ДФЛШ у пацієнтів другої групи асоціювалося із суттєвим зменшенням об'єму порожнини ЛП на 17,5 % ( $p=0,001$ ). Вивчаючи фактори, що сприяли позитивній динаміці показників ДФЛШ, встановлено зниження значення ІММЛШ (за площею поверхні тіла) на 20,3 % ( $p<0,0001$ ) за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ (товщини міжшлуночкової перегородки – на 7,9 % ( $p<0,0001$ ), товщини задньої стінки – на 8,5 % ( $p<0,0001$ )) та його порожнини (ІКДО) – на 17,0 % ( $p<0,0001$ ). Якщо на початку дослідження концентрична ГЛШ була визначена у 100 % осіб другої групи, то через 3 роки повний регрес ГЛШ спостерігали в 35,1 % пацієнтів (після закінчення дослідження діагностовано концентричне ремоделювання ЛШ), у решти – 64,9 % пацієнтів встановлено концентричну ГЛШ, але значно меншого ступеня порівняно з вихідними даними.

У пацієнтів без вихідних порушень ДФЛШ протягом спостереження відбувалися зміни деяких показників ДФЛШ трансмітрального кровотоку: збільшення швидкості А на 3,8 % ( $p<0,0001$ ), зменшення тривалості інтервалу DT на 5,3 % ( $p<0,0001$ ), але істотної динаміки показників за даними тканинної доплерографії –  $E/E'$ , швидкості  $E'$  – не встановлено. Індивідуальний аналіз продемонстрував, що за 3 роки у 2 (8 %) осіб цієї групи стан ДФЛШ погіршився та сформувалася ДДЛШ першого ступеня, в більшості пацієнтів (92 %; 23 особи) ДФЛШ не зазнала суттєвих змін. У середньому по групі зменшився об'єм ЛП на 9,7 % ( $p=0,016$ ), виявили зниження значення ІММЛШ (за площею поверхні тіла) на 18,3 % ( $p<0,0001$ ) за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ (товщини міжшлуночкової перегородки – на 6,9 % ( $p<0,0001$ ), товщини задньої стінки – на 9,2 % ( $p<0,0001$ )), тобто в пацієнтів без вихідних порушень ДФЛШ на тлі помірної ГЛШ спостерігали нормалізацію ІММЛШ (за площею поверхні тіла). Наприкінці дослідження 3 (12 %) пацієнти мали нормальну геометрію ЛШ, в інших 22 (88 %) пацієнтів діагностовано концентричне ремоделювання ЛШ. Різниця між першою та другою групами за відповідними показниками структури і ДФЛШ через 3 роки була збережена.

Поліпшення стану ДФЛШ у пацієнтів з вихідними діастолічними порушеннями ЛШ, а також відсутність у більшості осіб погіршення діастолічних показників ЛШ, отримано на тлі багатокомпонентної антигіпертензивної терапії, яка сприяла суттєвому зниженню АТ. Через 3 роки в обох групах спостерігали середній офісний АТ менше ніж 140/90 мм рт. ст. Одночасно цільового АТ за даними офісного вимірювання досягли 56 % пацієнтів

першої групи та 70,1 % осіб другої групи ( $p > 0,05$ ). Наприкінці дослідження рівень середньодобового САТ і ДАТ, середньоденного САТ, а також середньонічного ДАТ у пацієнтів з вихідною ДДЛШ виявився дещо нижчим, ніж відповідні показники пацієнтів першої групи. Це було пов'язано з більшим ступенем зниження САТ протягом доби, дня, а також САТ і ДАТ протягом ночі. Нормалізація офісних та амбулаторних показників АТ була встановлена у 12 % пацієнтів першої та 46,8 % осіб другої груп ( $p < 0,05$ ). У той же час феномен неконтрольованої маскованої РАГ реєстрували у 44 % пацієнтів першої групи і лише у 24,5 % пацієнтів з вихідною ДДЛШ. Через 3 роки в обох групах частка осіб з порушенням добового ритму за типом non-dipper та high-peaker знизилася: у першій групі – з 32 до 20 % ( $p < 0,05$ ), у другій – з 61 до 49,4 % ( $p < 0,05$ ). У другій групі це збіглося із суттєвим збільшенням ДІ АТ ( $p < 0,01$ ). Тобто умовою суттєвого поліпшення стану ДФЛШ у пацієнтів з РАГ є значне зниження як офісного, так і добового АТ, а також зменшення порушень профілю АТ.

Для встановлення факторів, які мають прогностичне значення щодо поліпшення ДФЛШ у пацієнтів з РАГ, проведений парний кореляційний аналіз між вихідними гуморальними, гемодинамічними показниками, клінічними характеристиками обстежених та показником  $E/E'$  наприкінці дослідження. Виявлено позитивний зв'язок між значенням  $E/E'$  та віком ( $r = 0,539$ ;  $p = 0,0001$ ), наявністю ЦД ( $r = 0,435$ ;  $p = 0,0001$ ), рівнем глюкози в крові ( $r = 0,393$ ;  $p = 0,001$ ), ЕАС ( $r = 0,301$ ;  $p = 0,011$ ), альдостерону плазми ( $r = 0,401$ ;  $p = 0,001$ ) та АРС ( $r = 0,313$ ;  $p = 0,010$ ), показником добового САТ ( $r = 0,228$ ;  $p = 0,027$ ) за рахунок САТ протягом ночі ( $r = 0,255$ ;  $p = 0,013$ ). Зворотний зв'язок встановлено між  $E/E'$  та активністю ММП-12 ( $r = -0,324$ ;  $p = 0,006$ ), рівнем активного реніну плазми ( $r = -0,308$ ;  $p = 0,012$ ), показниками ДАТ, як при офісному вимірюванні ( $r = -0,254$ ;  $p = 0,0001$ ), так і протягом доби ( $r = -0,298$ ;  $p = 0,0001$ ), дня ( $r = -0,308$ ;  $p = 0,003$ ) і ночі ( $r = -0,239$ ;  $p = 0,021$ ), а також ДІ САТ ( $r = -0,203$ ;  $p = 0,049$ ).

На основі виявлених кореляцій було створено регресійну модель для визначення предикторів значення  $E/E'$  через 3 роки обстеження. За результатом аналізу незалежними чинниками показника  $E/E'$  в пацієнтів з РАГ є вихідні концентрації в крові альдостерону ( $\beta = 0,556$ ;  $p = 0,0001$ ), глюкози ( $\beta = 0,366$ ;  $p = 0,0001$ ), активного реніну ( $\beta = -0,223$ ;  $p = 0,004$ ), ЕАС ( $\beta = 0,188$ ;  $p = 0,016$ ), а також вік пацієнта ( $\beta = 0,192$ ;  $p = 0,023$ ). Значення коефіцієнта детермінації  $R^2 = 0,564$  та скорегованого  $R^2 = 0,543$  свідчать, що вказані чинники описують 54 % дисперсії показника  $E/E'$ . У модель бінарної логістичної регресії для прогнозування поліпшення

ДФЛШ були додані незалежні змінні: наявність на початку обстеження ЦД, регресу ГЛШ (зменшення ІММЛШ на  $> 10,0$  г/м<sup>2</sup> та/або  $> 5,0$  г/м<sup>2,7</sup> від початкового значення), ступінь зниження АТ протягом періоду спостереження. За даними цього аналізу, відношення шансів (ВШ) поліпшення ДФЛШ зростає в 3,7 рази, якщо в пацієнта відсутній при первинному обстеженні ЦД (ВШ 3,69; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,51–9,05;  $p = 0,004$ ), але за відсутності регресу ГЛШ ймовірність позитивної динаміки показників ДФЛШ зменшується у 2,6 рази (ВШ 2,56; 95 % ДІ 1,20–6,36;  $p = 0,051$ ). У цій моделі ступінь зниження АТ не впливав на динаміку ДФЛШ.

## ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані демонструють, що більшість (76 %) пацієнтів з резистентним перебігом АГ мають ДДЛШ. Поширеність змін ДФЛШ серед осіб з АГ варіює від 18 до 86 % [16]. У нашому дослідженні для пацієнтів з ДДЛШ, а це, частіше жінки, порівняно з пацієнтами без ДДЛШ, характерні тривала АГ, вищий ІМТ, старший вік, наявний супутній ЦД. Саме така клінічна картина притаманна і пацієнтам, які не мають резистентності до антигіпертензивної терапії, що встановлено в інших дослідженнях [3,18]. Водночас ознаками пацієнтів з РАГ та ДДЛШ є вірогідно нижча ШКФ та більша ЕАС, ніж у пацієнтів без ДДЛШ, хоча різниця між частотою супутньої ХХН не досягає статистичної значущості.

За даними L.R. Nazário та співавторів [18], наявність ГЛШ збільшує в 3,6 рази шанси діагностувати ДДЛШ в осіб з АГ. ДДЛШ у пацієнтів з РАГ розвинулася на тлі значної ГЛШ за концентричним типом, а ІММЛШ (147,9 г/м<sup>2</sup>) перевищував на 25 % аналогічний показник у пацієнтів без діастолічних порушень ЛШ ( $p = 0,0001$ ).

Формування ДДЛШ тісно пов'язане з неконтрольованою АГ (ВШ 36,9; 95 % ДІ 7,9–171,6;  $p < 0,001$ ) [18]. У групі пацієнтів з вихідною ДДЛШ виявлено більший рівень САТ протягом доби, дня і ночі, а також офісного САТ при первинному обстеженні. Для цих пацієнтів були характерні майже вдвічі частіші порушення добового ритму АТ типу non-dipper та high-peaker порівняно з пацієнтами без вихідних діастолічних порушень ЛШ.

Порівняльний аналіз активності показників РААС та САС не виявив суттєвих розбіжностей між групами. За даними інших авторів [10], за участю пацієнтів з РАГ встановлено, що ДДЛШ була присутня незалежно від рівня добової екскреції альдостерону із сечею, як у пацієнтів з нормаль-

ним, так і в осіб з підвищеним рівнем екскреції альдостерону.

Збільшення величин показників, які характеризують інтенсивність запалення низької градації, в пацієнтів з ДДЛШ порівняно з пацієнтами з нормальною ДФЛШ підтверджує роль активації системного запалення у формуванні діастолічних порушень ЛШ. Так, СРП, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 на рівні міоцитів здатні посилювати процес апоптозу та викликати гіпертрофію або дилатацію. Зростання вмісту цитокінів при ДДЛШ є результатом дизрегуляції, внаслідок чого виділяються медіатори, які беруть участь у розвитку фіброзу міокарда [15].

Доведено, що зростання концентрації ІЛ-6 може розглядатися як маркер безсимптомної ДДЛШ. При зростанні концентрації ФНП- $\alpha$  відбуваються індукція апоптозу та посилення ригідності міокарда, що відіграє важливу роль у прогресуванні ДДЛШ [15]. У цілому відомо, що підвищений рівень прозапальних біомаркерів у пацієнтів з ішемічною та неішемічною СН зі збереженою ФВ корелює з тяжкістю захворювання та погіршенням прогнозу життя [6]. Результати нашого дослідження демонструють, що порівняно з пацієнтами без ДДЛШ підвищення в плазмі крові вмісту білків запалення (С-РБ, фібриногену), цитокінів (ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) асоціюється з діастолічними порушеннями ЛШ у пацієнтів з РАГ. Разом з цим, в осіб з ДДЛШ спостерігали також збільшення активності лейкоцитарної еластази та ММП-12, які беруть участь у ремоделюванні міжклітинного матриксу, що визначає жорсткість міокарда. Субстратами лейкоцитарної еластази є не тільки компоненти позаклітинного матриксу, а й цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ), гідролізуючи які, цей фермент виступає також у ролі регулятора запалення. Лейкоцитарна еластаза також бере участь в активації ММП. Тобто активація системного запалення, зростання активності ЛЕ та ММП-12 притаманні пацієнтам з РАГ та ДДЛШ.

Через три роки лікування спостерігали поліпшення ДФЛШ у пацієнтів з вихідними діастолічними порушеннями ЛШ: зменшення відношення Е/Е', об'єму ЛП, а також нормалізацію діастолічних показників ЛШ у 42 % осіб. Частка обстежених з ДДЛШ другого ступеня зменшилася втричі. Позитивна динаміка показників ДФЛШ відбувалася паралельно зі зниженням значення ІММЛШ на 20 % ( $p < 0,0001$ ). Після закінчення дослідження повний регрес ГЛШ спостерігали у 35,1 % пацієнтів, у решти (64,9 %) осіб визначено концентричну ГЛШ значно меншого ступеня порівняно з даними при первинному обстеженні.

У групі пацієнтів без вихідних порушень ДФЛШ у більшості (92 %) ДФЛШ не зазнала суттєвих змін. Через 3 роки встановлено зменшення об'єму ЛП, але не спостерігали динаміки показни-

ка Е/Е'. Стабілізація стану ДФЛШ відбувалася на тлі зниження значення ІММЛШ на 18 % ( $p < 0,0001$ ). Після закінчення дослідження ГЛШ у пацієнтів цієї групи не реєстрували, у 88 % хворих було виявлено концентричне ремоделювання ЛШ.

Результати нашої роботи продемонстрували, що поліпшення та відсутність негативної динаміки показників ДФЛШ відбувалися на тлі значного зниження АТ порівняно з вихідними даними в обох групах пацієнтів. Цільових значень АТ за даними офісного вимірювання досягли 56 % і 70,1 % осіб, відповідно першої і другої групи, нормалізація офісних та амбулаторних показників АТ встановлена у 12 % і 46,8 % обстежених, відповідно першої і другої групи ( $p < 0,05$ ). Зменшення рівня АТ через 3 роки в обох групах супроводжувалося зниженням частки пацієнтів з порушенням добового ритму АТ типу non-dipper та high-peaker.

У дослідженні встановлено фактори, що мають прогностичне значення щодо поліпшення ДФЛШ у пацієнтів з РАГ. D. Zhoua та співавтори [26] продемонстрували, що співвідношення Е/Е' є потужним предиктором ССУ в осіб з АГ зі збереженою ФВ. Показано, що зростання значення Е/Е' на одиницю асоціюється зі збільшенням уперше виниклих серцево-судинних подій на 20 %, а з урахуванням факторів серцево-судинного ризику та особливостей геометрії ЛШ – на 26 %. У нашому дослідженні за результатами регресійного аналізу незалежними чинниками співвідношення Е/Е' наприкінці обстеження були вихідні концентрація альдостерону ( $\beta = 0,556$ ;  $p = 0,0001$ ), рівень глюкози ( $\beta = 0,366$ ;  $p = 0,0001$ ), активного реніну в крові ( $\beta = -0,223$ ;  $p = 0,004$ ), ЕАС ( $\beta = 0,188$ ;  $p = 0,016$ ), а також вік пацієнта ( $\beta = 0,192$ ;  $p = 0,023$ ). Вказані чинники описують 54 % дисперсії показника Е/Е'. Підвищення рівнів альдостерону, глюкози, зниження активності реніну в крові, збільшення ЕАС є факторами, що сприяють прогресуванню ДДЛШ. Не виявлено впливу вихідного рівня АТ, структурних параметрів ЛШ на зміни співвідношення Е/Е' через 3 роки. Відносно збільшення альдостерону в плазмі крові на тлі зниження активного реніну є фактором погіршення ДФЛШ у пацієнтів з РАГ у нашому дослідженні. Альдостерон стимулює фіброласти, викликаючи проліферацію та посилення синтезу колагену, як опосередковано, так і безпосередньо [9], тому використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів як четвертого антигіпертензивного препарату може позитивно впливати на діастолічні властивості міокарда ЛШ. Хоча за даними A. Gupta і співавторів [10], короткотривале (6 місяців) використання спіронолактону в дозі 50 мг/добу в пацієнтів з РАГ та ГЛШ без СН не сприяло поліпшенню ДФЛШ та зниженню в крові маркера синтезу колагену типу I, незважаючи на зменшення АТ та регрес

ГЛШ. У групі осіб з ХХН без СН, 58 % яких страждали на ЦД, додавання спіронолактону в дозі 25 мг/добу через 8 тижнів супроводжувалося позитивною динамікою показників ДФЛШ [20]. Послідовна блокада нефрону із застосуванням комбінації діуретиків (спіронолактон 25 мг, фуросемід 20–40 мг та амilorид 5 мг) (1-ша група) через 12 тижнів поліпшувала стан ДФЛШ у пацієнтів з РАГ без СН, які приймали комбінацію препаратів (ірбесартан 300 мг/добу, гідрохлоротіазид 12,5 мг/добу, амлодипін 5 мг/добу), порівняно з пацієнтами, яким додавали раміпріл у дозі 5–10 мг та бісопролол у дозі 5–10 мг (2-га група). Частка пацієнтів з ДДЛШ в 1-й групі зменшилася з 31 % до 3 %, а в 2-й – збільшилася з 19 % до 32 %. При багатофакторному регресійному аналізі позитивна динаміка показників ДФЛШ на тлі лікування з послідовним призначенням діуретиків була асоційована зі зниженням рівня мозкового натрійуретичного пептиду незалежно від віку, статі, функції нирок, зміни рівня АТ та ЧСС [8].

У моделі логістичної регресії із введенням у якості предикторів ЦД, регресу ГЛШ і ступеня зниження АТ найвагомішою умовою поліпшення ДФЛШ у пацієнтів з РАГ є відсутність ЦД при первинному обстеженні, шанси зростають в 3,7 разу. Крім того, в 2,6 разу зменшується вірогідність позитивної динаміки показників ДФЛШ, якщо в пацієнтів не відбувається регрес ГЛШ. Водночас нами не виявлено впливу зниження АТ на прогнозування стану ДФЛШ в осіб з РАГ. У метааналізі S. Wang та співавторів [24] за участю пацієнтів з РАГ на тлі використання катетерної денервації нирок зменшення  $E/E'$  не продемонструвало залежності від зменшення рівня АТ. Аналогічні дані були отримані в іншому аналізі [13]. Відповідно до даних регресійного аналізу, поліпшення ДФЛШ (зниження  $E/E'$  через 6, 12 міс) при застосуванні денервації нирок у пацієнтів з РАГ спостерігалось поза зв'язком з вихідним рівнем АТ та ступенем зниження АТ. З патофізіологічної точки зору гормональні, гуморальні механізми, можливо, мають вагоме значення у формуванні та прогресуванні ДДЛШ у пацієнтів з РАГ.

## ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією та діастолічною дисфункцією лівого

шлуночка без ознак застійної серцевої недостатності порівняно з пацієнтами з нормальною діастолічною функцією лівого шлуночка характеризуються старшим віком, більшою тривалістю артеріальної гіпертензії та частотою цукрового діабету, вищими показниками індексу маси тіла, екскреції альбуміну із сечею, офісного та амбулаторного артеріального тиску, а також удвічі частішими порушеннями добового ритму артеріального тиску за типом non-dipper та high-peaker.

2. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією у 100 % випадків асоціюється з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка за концентричним типом. У пацієнтів з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка спостерігається вищий вміст у плазмі крові білків запалення (С-реактивного білка, фібриногену) і прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ ), більша активність лейкоцитарної еластази та матриксної металопротеїнази-12 порівняно з пацієнтами без порушення діастолічної функції лівого шлуночка; при цьому концентрація в крові альдостерону, активного реніну та добової екскреції метанефринів із сечею у них не відрізняється.

3. Поліпшення та стабілізація показників діастолічної функції лівого шлуночка впродовж 3 років у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією відбулися паралельно з регресом гіпертрофії лівого шлуночка (нормалізація індексу маси міокарда лівого шлуночка – у 35,1 %, у інших 64,9 % – суттєве зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка), який спостерігали на тлі значного поліпшення контролю середньодобового артеріального тиску та зменшення частки пацієнтів з порушенням його добового ритму під впливом багатокомпонентної антигіпертензивної терапії.

4. Незалежними чинниками величини відношення  $E/E'$  через 3 роки лікування були вихідні рівні в плазмі крові альдостерону ( $\beta=0,556$ ;  $p=0,0001$ ), глюкози ( $\beta=0,366$ ;  $p=0,0001$ ) і активного реніну ( $\beta=-0,223$ ;  $p=0,004$ ), добова екскреція альбуміну із сечею ( $\beta=0,188$ ;  $p=0,016$ ), а також вік пацієнта ( $\beta=0,192$ ;  $p=0,023$ ). Шанси на поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка зростають в 3,7 разу, якщо в пацієнта з резистентною артеріальною гіпертензією немає цукрового діабету, а також відбувається регрес гіпертрофії лівого шлуночка.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – О.М., Л.М.; збір матеріалу – О.М., О.К.; формування бази даних – О.М.; статистичне опрацювання результатів – О.М.; написання тексту, редагування статті – О.М., Л.М., О.К.*

**Література**

1. Кубишкін А.В., Харченко В.З., Семенець П.Ф. та ін. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах / Методичні рекомендації. – К., 2010. – 28 с.
2. Aljaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125 (6). – P. 782–788. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066423.
3. Álvarez-Aliaga A., Frómeta-Guerra A., Suárez-Quesada A. et al. Prognostic model of the adaptive changes from hypertensive cardiopathy: from mild diastolic dysfunction to depressed systolic function. Modelo pronóstico de los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva: desde la disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida // *Medwave*. – 2020. – Vol. 20 (3). – P. e7873. doi: 10.5867/medwave.2020.03.7873.
4. Baron S., Amar L., Faucon A.L. et al. Criteria for diagnosing primary aldosteronism on the basis of liquid chromatography-tandem mass spectrometry determinations of plasma aldosterone concentration // *J. Hypertens*. – 2018. – Vol. 36 (7). – P. 1592–1601. doi: 10.1097/HJH.0000000000001735.
5. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125 (13). – P. 1635–1642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
6. Dutka M., Bobiński R., Ulman-Włodarz I. et al. Various aspects of inflammation in heart failure // *Heart Fail. Rev.* – 2020. – Vol. 25 (3). – P. 537–548. doi: 10.1007/s10741-019-09875-1.
7. Echouffo-Tcheugui J.B., Erqou S., Butler J. et al. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: A systematic overview and meta-analysis // *JACC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 4 (4). – P. 237–248. doi: 10.1016/j.jchf.2015.09.015.
8. Fouassier D., Blanchard A., Fayol A. et al. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7(5). – P. 2561–2571. doi: 10.1002/ehf2.12832.
9. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities // *Mol. Aspects Med.* – 2019. – Vol. 65. – P. 70–99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001.
10. Gupta A., Schiros C.G., Gaddam K.K. et al. Effect of spironolactone on diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy // *J. Hum. Hypertens.* – 2015. – Vol. 29 (4). – P. 241–246. doi: 10.1038/jhh.2014.83.
11. Kaczmarski K.R., Sozio S.M., Chen J. et al. Resistant hypertension and cardiovascular disease mortality in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) // *BMC Nephrol.* – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 138. doi: 10.1186/s12882-019-1315-0.
12. Kane G.C., Karon B.L., Mahoney D.W. et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306 (8). – P. 856–863. doi: 10.1001/jama.2011.1201.
13. Kordalis A., Tsiachris D., Pietri P. et al. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36 (8). – P. 1614–1621. doi: 10.1097/HJH.0000000000001798.
14. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27 (11). – P. 2121–2158. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
15. Mocan M., Mocan Hognogi L.D., Anton F.P. et al. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction // *Dis Markers*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7583690. doi: 10.1155/2019/7583690.
16. Nadruz W., Shah A.M., Solomon S.D. Diastolic dysfunction and hypertension // *Med. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 101 (1). – P. 7–17. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.013.
17. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
18. Nazário Leão R., Marques da Silva P., Marques Pocinho R. et al. Determinants of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients Factores Asociados a la Disfunción Diastólica del Ventrículo Izquierdo en Pacientes con Hipertensión Arterial // *Hipertensión Riesgo Vascular*. – 2018. – Vol. 35 (4). – P. 160–168. doi: 10.1016/j.hipert.2017.12.002.
19. Perrone-Filardi P., Coca A., Galderisi M. et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35 (9). – P. 1727–1741. doi: 10.1097/HJH.0000000000001396.
20. Şengül E., Sahin T., Çağlayan C., Yilmaz A. Effect of Spironolactone on Diastolic Heart Function in Patients with Chronic Kidney Disease // *Turkish. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 19. – P. 186–191. doi: 10.5262/tndt.2010.1003.06.
21. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J. et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88 (3). – P. 622–632. doi: 10.1038/ki.2015.142.
22. Tsioufis C., Kasiakogias A., Kordalis A. et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32 (2). – P. 415–422. doi: 10.1097/HJH.0000000000000023.
23. Ubaid-Girioli S., Adriana de Souza L., Yugar-Toledo J.C. et al. Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2009. – Vol. 11 (5). – P. 245–252. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00110.x.
24. Wang S., Yang S., Zhao X., Shi J. Effects of Renal Denervation on Cardiac Structural and Functional Abnormalities in

- Patients with Resistant Hypertension or Diastolic Dysfunction // Sci Rep.– 2018.– Vol. 8 (1). – P.1172. doi: 10.1038/s41598-017-18671-6.
25. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39.– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
26. Zhou D., Huang Y., Fu M. et al. Prognostic value of tissue Doppler E/e' ratio in hypertension patients with preserved left ventricular ejection fraction // Clin. Exp. Hypertens.– 2018.– Vol. 40 (6).– P. 554–559. doi: 10.1080/10641963.2017.1407332.

## **Влияние многокомпонентной терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с резистентной артериальной гипертензией**

**Е.А. Матова<sup>1</sup>, Л.А. Мищенко<sup>1</sup>, Е.Б. Кучменко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Нежинский государственный университет имени Николая Гоголя

**Цель работы** – определить прогностические факторы улучшения диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) у пациентов с резистентным течением артериальной гипертензии в течение трех лет с применением многокомпонентной антигипертензивной терапии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 102 пациента с истинной резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Применяли тройную фиксированную комбинацию (блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / антагонист кальция / диуретик), к которой добавляли четвертый препарат (спиронолактон, эплеренон, моксонидин, торасемид или небиволол). Состояние ДФЛЖ изучали в начале и в конце исследования. Проводили офисное и амбулаторное измерения артериального давления (АД), эхокардиографию, оценивали клинические характеристики, особенности нейрогуморального, провоспалительного статуса.

**Результаты и обсуждение.** Нарушение ДФЛЖ выявлено у 75,5 % пациентов. Чаще наблюдали диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) первой степени – 63,7 %. Пациенты были разделены на две группы: первая (n=25) – лица без исходных нарушений ДФЛЖ, вторая (n=77) – пациенты с ДДЛЖ. Пациенты с ДДЛЖ были старше, имели большую продолжительность артериальной гипертензии, более высокие показатели индекса массы тела, суточной экскреции альбумина с мочой, офисного, амбулаторного уровня АД, более частые (в 2 раза) нарушения суточного ритма АД и сопутствующий сахарный диабет. ДДЛЖ в 100 % случаев ассоциировалась с выраженной гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), увеличением концентрации в плазме белков воспаления (С-реактивного белка, фибриногена), цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), повышением активности лейкоцитарной эластазы, макрофагальной матриксной металлопротеиназы-12. Концентрация в крови альдостерона, активного ренина, суточной экскреции метанефринов с мочой не отличалась между группами.

**Выводы.** Улучшение и стабилизация показателей ДФЛЖ происходили параллельно с регрессом ГЛЖ (нормализацией индекса массы миокарда левого желудочка у 35,1 % лиц, у 64,9 % – существенное снижение индекса массы миокарда левого желудочка) на фоне улучшения контроля АД, уменьшения доли пациентов с нарушением его суточного ритма. Независимыми факторами величины отношения E/E' через 3 года лечения были исходные концентрации в плазме крови альдостерона ( $\beta=0,556$ ;  $p=0,0001$ ), глюкозы ( $\beta=0,366$ ;  $p=0,0001$ ), активного ренина ( $\beta=-0,223$ ;  $p=0,004$ ), суточная экскреция альбумина с мочой ( $\beta=0,188$ ;  $p=0,016$ ), возраст пациента ( $\beta=0,192$ ;  $p=0,023$ ). Шансы на улучшение ДФЛЖ увеличивались в 3,7 раза, если у пациента с РАГ отсутствовал сахарный диабет, происходил регресс ГЛЖ.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция левого желудочка, многокомпонентная антигипертензивная терапия, предикторы улучшения диастолической функции левого желудочка.



**Effect of multicomponent therapy on left ventricular diastolic function in resistant hypertension patients**О.О. Matova<sup>1</sup>, L.A. Mishchenko<sup>1</sup>, O.B. Kuchmenko<sup>2</sup><sup>1</sup> National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup> Nizhyn Gogol State University, Nizhyn, Ukraine

**The aim** – to determine prognostic factors of improving left ventricular diastolic function (LV DF) in resistant hypertension (RH) patients (pts) treated with multicomponent antihypertensive therapy during three years.

**Materials and methods.** 102 patients with true RH were included. Patients received triple fixed combination (blocker of the renin-angiotensin-aldosterone system / calcium antagonist / diuretic), to which has been added a fourth drug (spironolactone, eplerenone, moxonidine, torasemide or nebivolol). The state of LV DF was studied at the beginning and at the end of the study. Office and 24-h ambulatory blood pressure (BP) measurements, echocardiography, clinical characteristics, neurohumoral and proinflammatory status were assessed.

**Results and discussion.** Impairment LV DF was detected in 75.5 % of pts. The first degree of LV diastolic dysfunction (DD) was observed in 63.7 %. The patients were divided into 2 groups: the first group included persons without initial impairment of LV DF (n=25), the second – pts with LV DD (n=77). Patients with LV DD were older, had a longer duration of hypertension, higher body mass index, 24-h urinary albumin excretion, office BP and 24-h ambulatory BP, more often (in 2 times) disorders of circadian BP rhythm and concomitant diabetes mellitus (DM). Left ventricular DD in 100 % of cases was associated with severe LV hypertrophy (LVH), increased plasma concentration of inflammatory proteins (CRP, fibrinogen), cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ), increased activity of leukocyte elastase, macrophage matrix metalloproteinase-12. The concentration in the blood of aldosterone, active renin, 24-h urinary excretion of metanephrines did not differ between the groups.

**Conclusions.** Improvement and stabilization of LV DF occurred in parallel with regression of LVH (normalization of LVMI in 35.1 % of pts and significant decrease of LVMI in 64.9 %) against the background of decrease of BP and in the proportion of pts with disturbed circadian BP rhythm. The independent factors of the E/E' ratio were the initial plasma concentrations of aldosterone ( $\beta=0.556$ ;  $p=0.0001$ ), glucose ( $\beta=0.366$ ;  $p=0.0001$ ), active renin ( $\beta=-0.223$ ;  $p=0.004$ ), 24-h urinary albumin excretion ( $\beta=0.188$ ;  $p=0.016$ ), age ( $\beta=0.192$ ;  $p=0.023$ ). The odds of an improvement in LV DF increased by 3.7 times, if the patient with RH had no DM, LVH regression occurred.

**Key words:** resistant arterial hypertension, left ventricular diastolic dysfunction, multicomponent antihypertensive therapy, predictors of left ventricular diastolic function improvement.

УДК 616.379-008.64-036+314.1(477)

DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.5.5466>

## Клініко-демографічні характеристики, ведення пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та судинними ускладненнями: аналіз української когорти реєстру **DISCOVER Global Registry**

О.М. Пархоменко<sup>1</sup>, Б.М. Маньковський<sup>2</sup>, М.В. Власенко<sup>3</sup>,  
Л.К. Соколова<sup>4</sup>, Я.М. Лутай<sup>1</sup>, О.І. Іркін<sup>1</sup>, О.Л. Фейзієва<sup>5</sup>,  
С.О. Костецька<sup>6</sup>, Л.С. Оначенко<sup>7</sup>, Н.В. Вільчинська<sup>7</sup>,  
С.В. Шкарівська<sup>7</sup>, Н.І. Кравчук<sup>7</sup>, Д.І. Чуб<sup>8</sup>, Н.О. Перцева<sup>8</sup>,  
К.Ю. Маляр<sup>8</sup>, В.Г. Непорада<sup>6,9</sup>, Я.А. Саєнко<sup>10</sup>, О.В. Довгань<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

<sup>3</sup> Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

<sup>4</sup> Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, Київ

<sup>5</sup> ДУ «Територіальне медичне об'єднання МВС України в Одеській області», Одеса

<sup>6</sup> ТОВ «Дім Медицини», Одеса

<sup>7</sup> КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр  
Вінницької обласної ради»

<sup>8</sup> Дніпровський державний медичний університет

<sup>9</sup> Одеський національний медичний університет

<sup>10</sup> ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ

**Мета роботи** – описати вихідні дані української когорти реєстру DISCOVER Global Registry (DGR), надавши зібрану в реальній клінічній практиці інформацію про поточні методи лікування, ускладнення та пов'язані з ними клінічні результати в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

**Матеріали і методи.** Цей проспективний реєстр, який ведуть заклади охорони здоров'я, що надають медичні послуги, охоплює неінтервенційний збір даних щодо дорослих пацієнтів (віком  $\geq 18$  років) із ЦД 2-го типу, які отримують стандартну, призначену їхнім лікарем медичну допомогу в рамках звичайної клінічної практики.

**Результати та обговорення.** Були проаналізовані вихідні дані 353 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які були залучені до української когорти реєстру DGR. Середній ( $\pm$ стандартне відхилення) вік досліджуваної популяції дорівнював ( $58,85 \pm 10,02$ ) року; більшість становили жінки (64 %;  $n=226$ ). Середня тривалість ЦД 2-го типу становила

Соколова Любов Костянтинівна, д. мед. н., старш. наук. співр.,  
керівник відділу клінічної діабетології  
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
імені В.П. Комісаренка НАМН України»  
E-mail: [liubov\\_sokolova@ukr.net](mailto:liubov_sokolova@ukr.net)

Стаття надійшла до редакції 14 вересня 2021 р.

© О.М. Пархоменко, Б.М. Маньковський, М.В. Власенко, Л.К. Соколова, Я.М. Лутай, О.І. Іркін, О.Л. Фейзієва,  
С.О. Костецька, Л.С. Оначенко, Н.В. Вільчинська, С.В. Шкарівська, Н.І. Кравчук, Д.І. Чуб, Н.О. Перцева, К.Ю. Маляр,  
В.Г. Непорада, Я.А. Саєнко, О.В. Довгань, 2021

(10,27±12,15) року, а середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) – (8,62±1,89) %. Тільки в п'ятій частині (20,5 %; n=59) пацієнтів було досягнуто глікемічного контролю (HbA1c < 7,0 %). Серед тих учасників дослідження, хто мав ускладнення, у 73,8 % пацієнтів були мікросудинні ускладнення, а в 79,3 % – макросудинні кардіоваскулярні ускладнення. Найпоширенішим мікросудинним ускладненням була ретинопатія, а найпоширенішим макросудинним кардіоваскулярним – серцева недостатність. Загалом протидіабетичну терапію отримували 88 % пацієнтів, з яких 27,3 % застосовували інсулін (28 осіб – монотерапія; 57 осіб – комбінована терапія). 32,2 % і 12,9 % пацієнтів отримували, відповідно, монотерапію метформіном та препаратом сульфонілсечовини в якості пероральних протидіабетичних засобів (ППЗ); незначна частка пацієнтів отримувала монотерапію новішими ППЗ (4,8 % – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу: 1 % – інгібітори дипептидилпептидази-4).

**Висновки.** Вихідні дані української когорти реєстру DGR свідчать про неналежний глікемічний контроль із вищим середнім рівнем HbA1c та більшою часткою пацієнтів з мікросудинними та макросудинними кардіоваскулярними ускладненнями, ніж у всесвітній когорті. Набір використовуваних лікарських засобів свідчить про помітне розмаїття в стратегіях лікування. Отримані в реальній клінічній практиці дані реєстру DGR можуть допомогти зрозуміти прогалини в наданні медичної допомоги хворим із ЦД 2-го типу та висвітлюють необхідність розроблення комплексних національних стратегій лікування ЦД із урахуванням постійної еволюції ППЗ для оптимізації глікемічного контролю та покращання клінічних результатів лікування пацієнтів.

**Ключові слова:** глікемічний контроль, гіпоглікемічні лікарські засоби, реєстри, цукровий діабет 2-го типу.

У 2019 р. на цукровий діабет (ЦД), який визнано глобальною проблемою громадського здоров'я, хворів кожен 11-й (463 мільйонів осіб) дорослий мешканець планети; це захворювання залишається важливою проблемою з точки зору захворюваності, смертності та зменшення тривалості життя як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [18]. Найпоширенішою формою діабету є ЦД 2-го типу (> 90 %). Більшість (79,4 %) пацієнтів із ЦД живе в країнах із низьким і середнім рівнем доходів (low- and middle-income countries, LMIC). Україна, що входить до переліку LMIC Східної Європи, є однією з трьох країн із найвищими показниками передчасної смертності від неінфекційних захворювань, якій можна запобігти (2017); значна частка смертей припадає на ЦД [15]. У 2019 р. скоригована за віком (20–79 років) порівняльна поширеність ЦД в Україні становила 6,1 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 4,7–8,5) із 2 492 400 дорослих пацієнтів із ЦД [9]. Серед груп із різним рівнем доходу в Європейському регіоні найбільша кількість смертей (59 %), пов'язаних із ЦД, припадає на країни із середнім рівнем доходу, серед яких і Україна (поруч із Російською Федерацією та Туреччиною). Тим не менше, попри значний тягар, середні річні витрати на медичне обслуговування одного пацієнта з ЦД в Україні залишаються одними з найнижчих у регіоні (341 долар США) [9].

Тягар ЦД 2-го типу посилюється супутніми захворюваннями, включно з мікросудинними (ретинопатія, нейропатія та нефропатія) та макросудинними кардіоваскулярними ускладненнями (серцева недостатність (СН), ішемічна хвороба серця (ІХС)). Об'єднаний аналіз понад 1 мільйона учасників із країн, що розвиваються, показав, що в

пацієнтів із ЦД ризик смерті від усіх причин у 1,89 рази вищий, ніж в осіб, які не хворіють на ЦД (відношення ризиків (ВР) 1,89; 95 % ДІ 1,74–2,04), з найвищим відносним ризиком смерті від власне ЦД (ВР 22,8; 95 % ДІ 18,5–28,1), за яким слідує захворювання нирок (ВР 3,08; 95 % ДІ 2,50–3,78) та ІХС (ВР 2,57; 95 % ДІ 2,19–3,02) [20].

З огляду на охоплення якомога більшої кількості ускладнень ЦД за минулі роки протидіабетична терапія зазнала істотних змін. Подвійний підхід до глікемічного контролю та кардіоренальна користь нових протидіабетичних засобів, таких як агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1-го типу (ГПП-1), інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2), прийшли на зміну усталеним методам лікування ЦД 2-го типу. У Настанові Американської діабетичної асоціації (ADA) та інших настановах з клінічної практики для зниження кардіоренального ризику агоністи рецепторів ГПП-1 або ІНЗКТГ-2 рекомендується застосовувати в пацієнтів із серцево-судинним ризиком (СС-ризиком), наявним серцево-судинним захворюванням або хронічною хворобою нирок, навіть якщо досягнуто необхідних рівнів глікованого гемоглобіну (HbA1c) [5]. Однак наразі ми маємо обмежену інформацію щодо впливу цих інноваційних лікарських засобів на глікемічний контроль та інші результати лікування при їх застосуванні в реальній клінічній практиці, а в країнах, що розвиваються, таких даних немає.

Хоча в Україні й був затверджений Національний план боротьби з цукровим діабетом і впроваджено Реєстр пацієнтів з цукровим діабетом [10], а у 2017 р. для поліпшення результатів лікування ЦД та забезпечення фінансового захис-

ту пацієнтів із ЦД Кабінет Міністрів України прийняв нову постанову про відшкодування вартості протидіабетичних лікарських засобів і забезпечення контролю рівня HbA1c [16], залишаються суттєві прогалини в континуумі надання медичної допомоги пацієнтам із ЦД 2-го типу. Проведений Світовим банком «Аналіз каскадів надання медичної допомоги в Україні за континуумом надання допомоги при ЦД 2-го типу» показав, що з оціненої кількості пацієнтів із ЦД 2-го типу захворювання не було виявлене в 32–50 % осіб; зі значною часткою пацієнтів, зареєстрованих під час встановлення діагнозу, зв'язок був потенційно втрачений, що унеможливило подальше спостереження. За результатами аналізу було наголошено, що необхідно продовжувати аналіз системи надання медичної допомоги при ЦД для відстеження точок переривання медичної допомоги та визначення впливу цього процесу на результати лікування пацієнтів [6].

Створення всесвітнього реєстру пацієнтів із цукровим діабетом (DISCOVER Global Registry [DGR]) було ініційоване для отримання даних про медичну допомогу, яка надається пацієнтам із ЦД 2-го типу в реальній клінічній практиці [12]. Основна мета реєстру DGR – описати клінічні особливості, стратегії лікування, використання медичних послуг, якість медичної допомоги та клінічні результати пацієнтів з ЦД 2-го типу і порівняти їх між різними регіонами. Реєстр DGR був розширений із впровадженням реєстру iCaReMe (Реєстр пацієнтів із кардіологічними і метаболічними захворюваннями, захворюваннями нирок), метою якого є одержання цілісної картини цих трьох тісно пов'язаних патологій за тривалий відрізок часу.

**Мета роботи** – описати вихідні дані української когорти реєстру DISCOVER Global Registry, надавши зібрану в реальній клінічній практиці інформацію про поточні методи лікування, ускладнення та пов'язані з ними клінічні результати в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

**Дизайн дослідження та досліджувана популяція.** Цей проспективний реєстр, який ведуть заклади охорони здоров'я (ЗОЗ), охоплює неінтервенційний збір даних про пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримують стандартну, призначену лікарем медичну допомогу в реальній клінічній практиці. Усіх пацієнтів, які відповідали критеріям залучення до реєстру, послідовно запросили на реєстраційний візит; за цими пацієнтами спостерігали під час планових візитів до ЗОЗ. Щоб від-

образити умови реальної клінічної практики, використовуються широкі критерії залучення до реєстру: до нього вносять дані дорослих пацієнтів (віком  $\geq 18$  років) із ЦД 2-го типу, який був діагностований під час візитів до ЗОЗ. Критерії вилучення з реєстру були такі: пацієнти з ЦД 1-го типу; вагітні пацієнтки або пацієнтки, які годують груддю; пацієнти з небезпечними для життя супутніми захворюваннями з очікуваною тривалістю життя менше ніж один рік або учасники будь-якого інтервенційного дослідження, що вимагає надання інформованої згоди.

**Етичні питання та захист персональних даних пацієнтів.** Документи, які визначають етичні питання реєстру та забезпечують захист персональних даних пацієнтів, відповідають настановам з належної практики фармаконагляду та належної практики фармакоепідеміологічних досліджень; ці документи затвердили наглядові ради та комітети з етики. Перед залученням до реєстру пацієнти (або їхні законні представники) надали інформовану згоду.

**Параметри даних.** Для того щоб відобразити умови реальної клінічної практики, не було встановлено вимог або рекомендацій щодо кількості візитів зареєстрованих пацієнтів до ЗОЗ, кількості та виду проведених обстежень, лабораторних аналізів чи процедур. До даних, які збираються залученими до ведення реєстру медичними працівниками під час внесення пацієнтів до реєстру та під час звичайних візитів пацієнтів до ЗОЗ, належать соціально-демографічні дані пацієнтів (рівень освіти, статус зайнятості та інформація про страхове покриття медичних послуг); клінічні дані (артеріальний тиск (АТ), окружність талії); результати лабораторних аналізів (рівень HbA1c, рівень глюкози в плазмі крові натще (ГПН), рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), креатиніну, сечової кислоти та аланінамінотрансферази (АЛТ)); мікро- та макросудинні кардіоваскулярні ускладнення; показники якості медичної допомоги (обстеження очей та/або стоп разом із консультуванням щодо харчування та фізичної активності) та схеми лікування, призначені на вихідному рівні дослідження (включно з докладною інформацією про напрямки протидіабетичної терапії та іншу супутню терапію). Для максимальної доступності, зручності й ефективності для реєстру використовувалася хмарна платформа для електронних карток зареєстрованих пацієнтів; дані завантажувалися поступово після додаткових контрольних і планових візитів до ЗОЗ.

Діагностика різних параметрів, таких як ускладнення, здійснювалася за рішенням лікаря, в той час як класифікація кінцевих точок відбувала-

ся згідно з останніми настановами з клінічної практики. Відповідно до настанови ADA, оптимальний глікемічний контроль у дорослих визначається як рівень HbA1c < 7 % (53 ммоль/моль; неконтрольований ЦД як рівень HbA1c > 7 %; 53 ммоль/моль) [8]. Для аналізу підгруп за глікемічним контролем використовують таку класифікацію рівнів HbA1c: < 7,0 %, від 7,0 % до < 8,0 %, від 8,0 % до < 9,0 % та  $\geq 9$  %. До мікросудинних ускладнень відносили такі як ретинопатія, нейропатія, нефропатія та еректильна дисфункція, до макросудинних кардіоваскулярних ускладнень – СН, ІХС, стенокардію, інфаркт міокарда (ІМ), черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), аортокоронарне шунтування (АКШ), інсульт, транзиторну ішемічну атаку, захворювання периферичних артерій, діабетичну стопу та ампутації.

**Статистичний аналіз.** Описові статистичні дані, включно із середніми значеннями (стандартне відхилення, SD) для безперервних змінних і частками для категоріальних змінних, були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення R3.5.1.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Дані 353 пацієнтів з ЦД 2-го типу, які відповідали критеріям внесення до реєстру та були залучені до української когорти реєстру DGR, були проаналізовані за вихідними характеристиками. У *табл. 1* узагальнено соціально-демографічні та клінічні характеристики досліджуваної популяції на вихідному рівні.

**Соціально-демографічні та клінічні характеристики.** Середній ( $\pm$ SD) вік усіх пацієнтів, внесених до реєстру, дорівнював ( $58,85 \pm 10,02$ ) року (від 24 до 86 років) за середньої тривалості ЦД 2-го типу ( $10,27 \pm 12,15$ ) року; більшість зареєстрованих осіб становили жінки – 64 % ( $n=226$ ). На підставі наданої пацієнтами інформації про власну етнічну приналежність ( $N=54$ ) більшість пацієнтів становили українці (96,3 %;  $n=52$ ). Серед пацієнтів, які надали інформацію про освіту ( $N=54$ ), більше ніж половина (53,7 %;  $n=29$ ) здобули середню (7–13 років) освіту, а 46,3 % ( $n=25$ ) пацієнтів мали вищу освіту. Майже половина (52,7 %;  $n=29$ ) пацієнтів, які надали інформацію про зайнятість ( $N=55$ ), працювали повний робочий день. Серед пацієнтів, які надали інформацію про медичне страхування ( $N=52$ ), більшість (71,2 %;  $n=37$ ) не мали полісу медичного страхування.

Загалом середнє значення ( $\pm$ SD) індексу маси тіла (ІМТ) становило ( $33,24 \pm 6,13$ ) кг/м<sup>2</sup>, що відповідає категорії ожиріння (*табл. 2*). Вносити до реєстру інформацію про супутні захворювання та

Таблиця 1

### Вихідні соціально-демографічні характеристики пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в українській когорті реєстру DISCOVER Global Registry

Параметр	Загальна кількість пацієнтів (N=353)
Вік, років	58,85 $\pm$ 10,02
Стать	N=353
Жіноча	226 (64 %)
Чоловіча	127 (36 %)
Рівень освіти, у роках	N=54
Середня освіта (7–13)	29 (53,7 %)
Диплом університету/вища освіта (> 13 років навчання)	25 (46,3 %)
Сімейний статус	N=52
Одружені	42 (80,8 %)
Вдівці	5 (9,6 %)
Розлучені	3 (5,8 %)
Не одружені	2 (3,8 %)
Поточний статус зайнятості	N=55
Працевлаштовані (повний робочий день)	29 (52,7 %)
Непрацевлаштовані	15 (27,3 %)
Пенсіонери	9 (16,4 %)
Працевлаштовані (неповний робочий день)	1 (1,8 %)
Інвалідність	1 (1,8 %)
Медичне страхування	N=52
Немає полісу медичного страхування	37 (71,2 %)
Приватне страхування	8 (15,4 %)
Змішане страхування	7 (13,5 %)

Дані наведено як середнє значення  $\pm$  SD для безперервних змінних і n (%) – для категоріальних змінних. Через те що не для всіх зареєстрованих осіб була вказана вся інформація, відсотки в сумі можуть не давати 100 %. Кількість пацієнтів, для яких за вказаним параметром до реєстру були внесені дані (N): вік – 344; стать – 353; етнічна приналежність – 54; страхове покриття медичних послуг – 52; статус зайнятості – 55; освіта – 54; сімейний стан – 52.

сімейний анамнез було не обов'язково, тому не всі дослідники надали таку інформацію. Аналіз було проведено на основі даних, наявних для цих показників. Менше однієї п'ятої (14,7 %;  $n=52$ ) зареєстро-

Таблиця 2

**Вихідні клінічні характеристики пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в українській когорті реєстру DISCOVER Global Registry**

Параметр	Загальна кількість пацієнтів (N=353)
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	10,27±12,15
Пацієнти, які мають супутні захворювання*	N=52
Артеріальна гіпертензія	31 (60,78 %)
Гіперліпідемія	16 (31,37 %)
Сімейний медичний анамнез*	N=22
ЦД 2-го типу	7 (31,8 %)
Артеріальна гіпертензія	7 (31,8 %)
Дисліпідемія	5 (22,7 %)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,24±6,13
САТ, мм рт. ст.	137,15±25,49
ДАТ, мм рт. ст.	82,85±11,02
НЬА1с, %	8,62±1,89
ГПН, мг/дл	157,35±48,53 (8,73 ммоль/л)
ЗХС, мг/дл	208,78±57,96 (5,4 ммоль/л)
ХСЛПНЩ, мг/дл	131,67±45,26 (3,4 ммоль/л)
Креатинін у сироватці крові, мг/дл	0,95±0,28 (85 мкмоль/л)
рШКФ, мл/(хв·1,73 м <sup>-2</sup> )	77,26 (21,31 %)
Сечова кислота, мкмоль/л	325,02 (137,66 %)
АЛТ, МО/л	31,33 (32,57 %)
Супутня терапія*	N=311
АСК	27 (9 %)
Статини	56 (18,6 %)
ІАПФ або БРА	70 (23,3 %)
Бета-адреноблокатори	41 (13,6 %)
Діуретики	35 (11,6 %)

Дані наведено як середнє значення ± SD для безперервних змінних і n (%) – для категорійних змінних. Через те що не для всіх зареєстрованих осіб була вказана вся інформація, відсотки в сумі можуть не давати 100 %. \* Аналіз було проведено на основі даних, наявних для цих показників. Вносити ці дані до реєстру було не обов'язково, тому не всі дослідники надали таку інформацію. Кількість пацієнтів, для яких за вказаним параметром до реєстру були внесені дані (N): сімейний анамнез – 22; кількість пацієнтів із медичним анамнезом і діагнозом – 52; САТ – 320; ДАТ – 311; ІМТ – 312; НЬА1с – 296; ГПН – 34; ХСЛПНЩ – 78; ЗХС – 174; рівень креатиніну в сироватці крові – 211, тривалість ЦД – 322; рШКФ – 188; рівень сечової кислоти – 61; АЛТ – 193. АСК – ацетилсаліцилова кислота; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

ваних пацієнтів повідомили про супутні захворювання, найпоширенішими з яких були артеріальна гіпертензія (60,8 %; n=31) та гіперліпідемія (31,4 %; n=16). Середній (±SD) систолічний (САТ) і діасто-

лічний (ДАТ) артеріальний тиск у загальній популяції становив відповідно (137,15±25,49) мм рт. ст. та (82,85±11,02) мм рт. ст. Середній рівень (±SD) ЗХС та ХСЛПНЩ у загальній популяції дорівню-

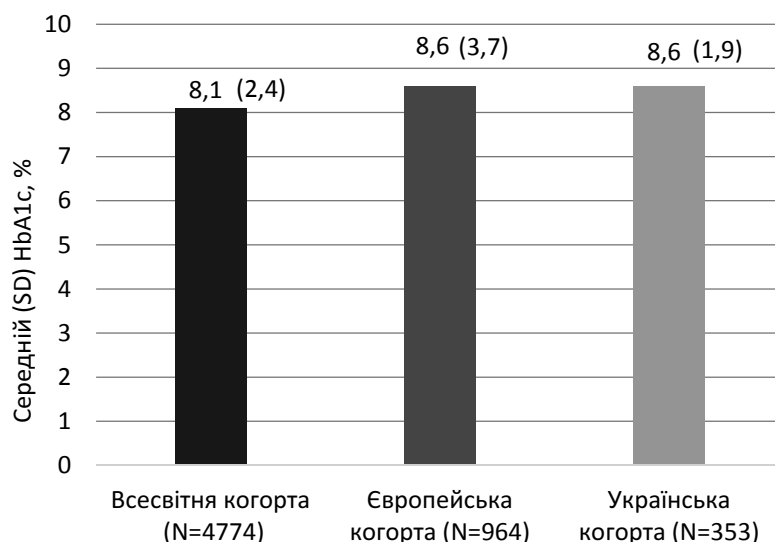


Рис. 1. Вихідний середній рівень глікованого гемоглобіну в українській, європейській та всесвітній когортах реєстру DISCOVER Global Registry.

вав відповідно ( $208,78 \pm 57,96$ ) мг/дл ( $5,4$  ммоль/л) і ( $131,67 \pm 45,26$ ) мг/дл ( $3,4$  ммоль/л) (див. табл. 2). Середній ( $\pm$ SD) рівень АЛТ у загальній популяції становив ( $31,33 \pm 32,57$ ) МО/л. Близько чверті (23,3 %;  $n=70$ ) зареєстрованих осіб приймали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) / блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА), за якими слідували статини (18,6 %;  $n=56$ ),  $\beta$ -адреноблокатори (13,6 %;  $n=41$ ) та діуретики (11,6 %;  $n=35$ ).

**Глікемічний контроль.** Загалом результати аналізів для встановлення глікемічного статусу (аналізи на HbA1c або ГПН) були внесені до реєстру для 303 пацієнтів, при цьому майже для всіх пацієнтів (97,7 %;  $n=296$ ) до реєстру була внесена інформація щодо рівня HbA1c, і тільки для 11 % ( $n=34$ ) зареєстрованих були надані значення ГПН. Загалом вихідний середній ( $\pm$ SD) рівень HbA1c для української когорти реєстру становив ( $8,62 \pm 1,89$ ) % (див. табл. 2), що є вищим, ніж у всесвітній когорті, і подібним до рівня HbA1c у європейській когорті реєстру DGR (рис. 1). Лише в п'ятої частини (20,5 %;  $n=59$ ) пацієнтів було досягнуто глікемічного контролю (HbA1c < 7,0 %); близько 39,3 % зареєстрованих пацієнтів мали рівень HbA1c від 7,0 % до < 9,0 %. Примітно, що значна частина пацієнтів (40,3 %,  $n=116$ ) мала рівень HbA1c  $\geq 9$  % (рис. 2). Середній рівень ( $\pm$ SD) ГПН дорівнював ( $157,35 \pm 48,53$ ) мг/дл ( $8,73$  ммоль/л).

**Мікро- та макросудинні кардіоваскулярні ускладнення.** Серед осіб із ускладненнями ( $N=164$ ) 73,8 % ( $n=121$ ) пацієнтів мали мікросу-

динні ускладнення та 79,3 % ( $n=130$ ) мали макросудинні кардіоваскулярні ускладнення. У загальній популяції ( $N=353$ ) найпоширенішими мікросудинними ускладненнями ЦД 2-го типу були ретинопатія (28,1 %;  $n=99$ ) та хронічна хвороба нирок (16,1 %;  $n=57$ ). Середній рівень ( $\pm$ SD) креатиніну в сироватці крові становив ( $0,95 \pm 0,28$ ) мг/дл (85 мкмоль/л), а рШКФ дорівнювала ( $77,26 \pm 21,31$ ) мл/(хв $\cdot$ 1,73 м $^{-2}$ ). У загальній попу-

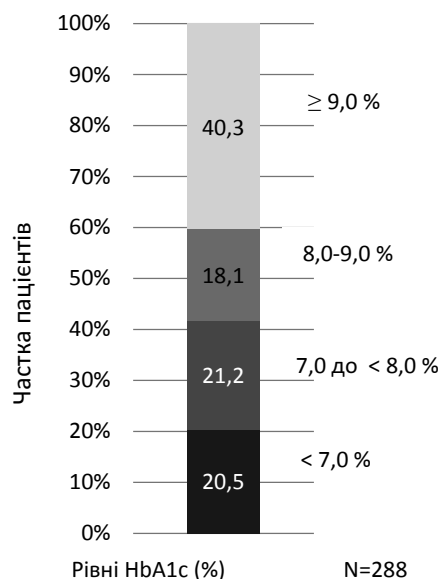


Рис. 2. Стратифіковані рівні глікованого гемоглобіну в українській когорті реєстру DISCOVER Global Registry.

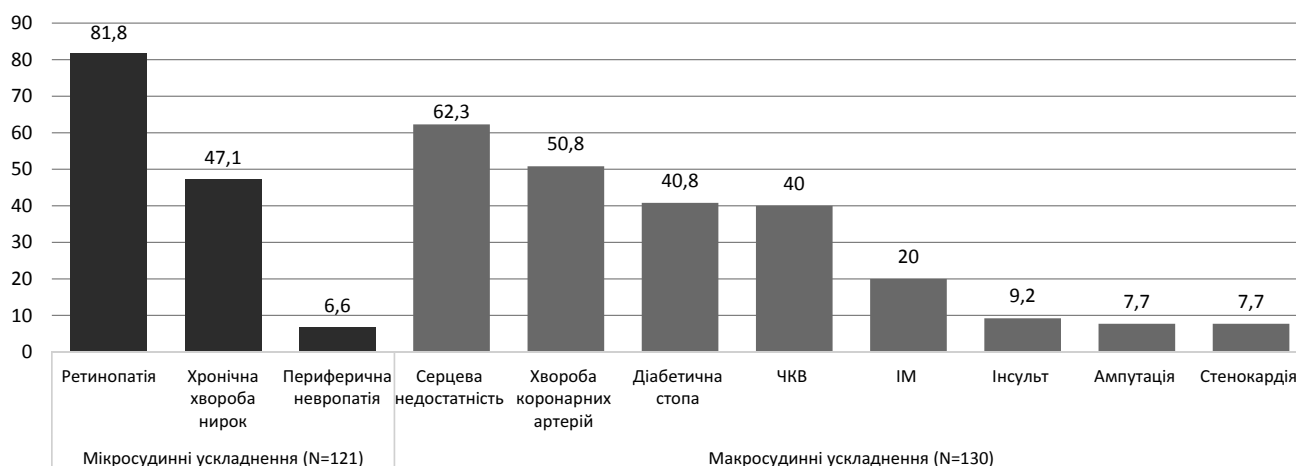


Рис. 3. Поширеність мікро- і макросудинних ускладнень в українській когорті пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в реєстрі DISCOVER Global Registry.

ляції (N=353) найпоширенішими кардіоваскулярними ускладненнями були СН (22,9 %; n=81) та ІХС (18,7 %; n=66). Поширеність основних мікро- і макросудинних ускладнень показана на рис. 3. Інші мікросудинні ускладнення: еректильна дисфункція (0,8 %; n=1). Інші макросудинні ускладнення: захворювання периферичних артерій (3,1 %; n=4), стентування сонних артерій (1,5 %; n=2), АКШ (1,5 %; n=2). Діабетична стопа була віднесена до макросудинних ускладнень на підставі реєстрації даних у реєстрі.

**Протидіабетичні засоби, застосовані в реальній клінічній практиці.** Усього протидіабетичну терапію отримували 88 % (n=311) внесених до реєстру пацієнтів. Інсулін застосовували 27,3 % (n=85) пацієнтів. Серед застосовуваних ППЗ найпоширенішим засобом був метформін (57,6 %; n=179), який пацієнти отримували як монотерапію або в комбінації з іншими ППЗ. 13,2 % пацієнтів отримували препарат сульфонілсечовини (n=41), у той час як новітні ППЗ, такі як ІНЗКТГ-2, застосовувалися лише в незначній частці пацієнтів (15,7 %; n=49) (табл. 3).

## ОБГОВОРЕННЯ

На підставі вихідних даних української когорти реєстру DGR можна зробити висновок про неналежний глікемічний контроль із середнім рівнем HbA1c 8,62 %; більше 80 % пацієнтів мали неконтрольований рівень HbA1c (> 7 %), а значна частка (40,3 %) мала високий рівень HbA1c  $\geq$  9 %. Глікемічний контроль був досягнутий тільки в п'ятій частині пацієнтів реєстру DGR. У досліджуваній популяції відзначався високий тягар мікро- та макросудинних кардіоваскулярних

ускладнень. Монотерапія метформіном та її комбінація з ПС були найпоширенішими видами протидіабетичної терапії першої лінії. Набір використаних лікарських засобів свідчить про розмаїття в стратегіях лікування.

Для української когорти реєстру DGR було відзначено прогалини в наданій інформації про глікемічні показники: близько 14 % учасників не мали ні даних щодо HbA1c, ні даних щодо ГПН. Примітно, що до реєстру не була внесена інформація про використання ресурсів системи охорони здоров'я та якість медичної допомоги. У недавньому аналізі Світового банку, проведеному для відстеження точок переривання медичної допомоги в системі здійснення медичної допомоги при ЦД в Україні, були подібні прогалини в даних [19]. Аналіз показав, що близько третини оцінених випадків ЦД були відсутні в реєстрі через їхнє невиявлення. Крім того, аналіз показав неналежний контроль рівня HbA1c та високу вірогідність втрати зв'язку з пацієнтами, що унеможливує подальше спостереження. При цьому близько 8 % пацієнтів не отримували медичну допомогу. Вартість діагностичних тестів, постійно-періодичний характер витрат на лікування, сприйняття не діагностованого або нелікованого ЦД як захворювання з низьким ризиком та неналежне дотримання пацієнтами правил здорового способу життя і профілактики захворювань були визнані як перешкоди, пов'язані з пацієнтами, а відсутність правдивих статистичних даних на рівні первинної ланки медичної допомоги, низька доступність аналізів на HbA1c у державних ЗОЗ та відсутність повсюдно впровадженої системи відстеження глікемічного статусу були визнані як перешкоди, пов'язані із ЗОЗ; усі перелічені перешкоди стоять на заваді досягненню кращих результатів



Таблиця 3

**Схеми протидіабетичної терапії в українській когорті реєстру DISCOVER Global Registry**

Протидіабетична терапія	N=311		
	n	%	
Інсулін	n=85		
Монотерапія інсуліном	28	9	
Інсулін + ППЗ	57	18,3	
Інсулін + метформін	41	13,2	
Інсулін + метформін + ІНЗКТГ-2	04	1,3	
Інсулін + метформін + ІНЗКТГ-2 + ПС	02	0,6	
Інсулін + метформін + ПС	07	2,3	
Інсулін + ІНЗКТГ-2	01	0,3	
Інсулін + ПС	02	0,6	
ІДПП-4	n=11		
Монотерапія ІДПП-4	03	1	
ІДПП-4 + ППЗ	08	2,5	
ІДПП-4 + метформін	06	1,9	
ІДПП-4 + метформін + ІНЗКТГ-2	01	0,3	
ІДПП-4 + ПС	01	0,3	
Метформін	n=179		
Монотерапія метформіном	100	32,2	
Метформін + ППЗ	79	25,3	
Метформін + ІНЗКТГ-2	15	4,8	
Метформін + ІНЗКТГ-2 + ПС	10	3,2	
Метформін + ПС	53	17	
Метформін + ПС + тiazолідиндіон	01	0,3	
ІНЗКТГ-2	n=49		
Монотерапія ІНЗКТГ-2	15	4,8	
ІНЗКТГ2 + комбінація	Подвійна/потрійна терапія	34	10,9
ПС	n=41		
Монотерапія ПС	40	12,9	
ПС + ІНЗКТГ-2	01	0,3	

ПС – препарат сульфонілсечовини. Відсотки в сумі можуть не давати 100 % через те, що для лікування застосувалися інші категорії ППЗ. Комбінована терапія ІНЗКТГ-2: інсулін + метформін + ІНЗКТГ-2, інсулін + метформін + ІНЗКТГ-2 + ПС, інсулін + ІНЗКТГ-2, ІДПП-4 + метформін + ІНЗКТГ-2, МЕТ + ІНЗКТГ-2, метформін + ІНЗКТГ-2 + ПС, ІНЗКТГ-2 + ПС.

лікування пацієнтів [19]. Слід зазначити, що нездійснення адекватної медичної допомоги супроводжується високою частотою реєстрації загрозливих для життя кардіоваскулярних

ускладнень захворювання (СН, ІХС). Їх поєднання з некомпенсованим ЦД 2-го типу несе високі ризики їх швидкого прогресування і скорочення тривалості життя хворих.

На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що необхідно поліпшити виявлення випадків ЦД, запровадити регулярний контроль пацієнтів і безперервний аналіз каскаду лікування ЦД та його судинних ускладнень з метою відстеження точок переривання медичної допомоги та визначення їх впливу на результати лікування пацієнтів.

Середній рівень HbA1c (8,62 %), досягнутий в українській когорті реєстру DGR, був подібний до рівня HbA1c у загальній європейській когорті, але вищий, ніж у всесвітній когорті реєстру DGR [12]. Дані, отримані в реальній клінічній практиці в рамках Міжнародного дослідження методів лікування діабету (International Diabetes Management Practices Study), яке було проведене в період 2005–2017 рр. у 49 країнах, що розвиваються (включно з країнами Євразії), показали, що протягом 12-річного періоду глікемічний контроль залишався неоптимальним, і що в осіб, які живуть у Східній Європі / Євразії, значно рідше досягали рівня HbA1c  $\leq 6,4$  ммоль/моль ( $\leq 8$  %) порівняно з країнами Африки/Азії (ВР 1,26; 95 % ДІ 1,19–1,33) і порівняно з країнами Близького Сходу / Латинської Америки (ВР 1,39; 95 % ДІ 1,32–1,47;  $p < 0,0001$ ) [3]. Проблемами, які перешкождали здійснювати належний глікемічний контроль у країнах, що розвиваються, було поєднання чинників, пов'язаних із пацієнтом (страх гіпоглікемії/ін'єкцій, складні схеми лікування, недотримання режиму лікування, поліпрагмація), пов'язаних із лікарем (неефективна комунікація з пацієнтами, недостатні знання та підтримка пацієнтів і терапевтична інерція лікарів), а також недоліків систем охорони здоров'я (відсутність у лікарів часу/ресурсів, відсутність інструментів для контролю титрування інсуліну та відсутність медичного страхування) [3].

Значний тягар ЦД обумовлений факторами ризику, що модифікуються. Вищі показники АТ, ХСЛПНЩ та ІМТ поруч із ризиками, пов'язаними з харчуванням, курінням і вживанням алкоголю, були основними причинами інвалідності в Україні (у 2019 р.). Середній ІМТ української когорті реєстру DGR становив  $33 \text{ кг/м}^2$  (категорія ожиріння). З усіх когорт DGR найвище значення ІМТ було зафіксовано у Європейському регіоні [12]. Національний реєстр пацієнтів з цукровим діабетом ( $n=89443$ ) системи лікування цукрового діабету в Україні повідомив, що ризики загальної смертності та смертності від серцево-судинних захворювань збільшуються в чоловіків і жінок із ЦД з екстремально високим ( $\text{ІМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ) ожирінням із поправкою на вік, статус куріння та вживання алкоголю [11]. Довша тривалість ЦД (еквівалентна діагностуванню ЦД у молодшому віці)

збільшує схильність до гіперглікемії, що корелює з підвищенням ризику ускладнень із небезпечнішим профілем СС-ризиків. До того ж, в українській когорті середній рівень ХСЛПНЩ був набагато вищим, ніж ті рівні, які визначають пацієнтів із ЦД 2-го типу із високим ризиком ( $< 1,8$  ммоль/л) та дуже високим ризиком ( $< 1,4$  ммоль/л) відповідно до Настанови Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства фахівців з атеросклерозу [14].

Неналежний глікемічний контроль і несвоечасна інтенсифікація лікування підвищують ризик мікро- та макросудинних кардіоваскулярних ускладнень. За даними української когорті реєстру DGR, серед пацієнтів з ускладненнями в 73,8 % були мікросудинні, а в 79,3 % – макросудинні ускладнення. Найпоширенішими мікросудинними ускладненнями були ретинопатія та хронічна хвороба нирок, а найпоширенішими макросудинними ускладненнями – серцева недостатність та ІХС. Проспективна всесвітня дослідницька програма Discover Study показала, що в європейських країнах стандартизована за віком і статтю поширеність мікросудинних ускладнень варіювала в межах 4,8–23,0 %. Подібно до того, в Європі була відзначена найвища загальна поширеність макросудинних кардіоваскулярних ускладнень (26,7 %) [13]. Провідними причинами смерті в Україні (2019) є ІХС та інсульт. Інтернет-опитування «Сприймаючи діабет серйозно» (Taking Diabetes to Heart) для оцінки обізнаності пацієнтів із ЦД 2-го типу про серцево-судинні захворювання та пов'язані з ними чинники ризику, проведене в 133 країнах (включно з Україною), показало: попри те що ЦД 2-го типу є тривалим захворюванням, лише кожен шостий (17 %) опитаний вважав, що має високий СС-ризик. Попри те, що більшість опитаних зазначила, що в них є чинники СС-ризиків, кожен шостий (17 %) ніколи не обговорював цей ризик із медичним працівником. Належний контроль основних чинників СС-ризиків (HbA1c, рівень ХСЛПНЩ, альбумінурія, куріння та АТ) у пацієнтів із ЦД 2-го типу є можливим шляхом позитивного впливу на показники виживання населення України. З огляду на це, в другій фазі реєстру DGR (Реєстр iCaReMe) буде надано проспективні дані, отримані під час належного подальшого спостереження. Ці дані дозволять продемонструвати зміни в тенденціях вищезазначених ускладнень, та, в такий спосіб, допоможуть спрямувати стратегії ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Набір використовуваних в Україні протидіабетичних засобів відрізняється різноманітністю схем лікування; найчастіше застосовується монотерапія першої лінії за допомогою метформіну, другу позицію посідає комбінація такої терапії з

ПС. Крім того, можливості лікування розширюються за рахунок нових глюкозознижувальних засобів, зокрема ІНЗКТГ-2 і ІДПП-4, оскільки були одержані емпіричні дані про те, що на додаток до глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2-го типу такі лікарські засоби позитивно впливають на ризик розвитку серцево-судинного захворювання та захворювання нирок [17]. Це узгоджується з останніми настановами та консенсусними заявами з клінічної практики, у яких ІНЗКТГ-2, ІДПП-4 та агоністи рецепторів ГПП-1 розглядаються як раціональні доповнення до терапії першої лінії за допомогою метформіну в пацієнтів із високим СС-ризиком або діагностованими серцево-судинними захворюваннями [4]. В інших країнах простежується подібна різноманітність схем лікування (що відображає відмінності в національних настановах) [3]. Попри високий тягар неконтрольованої глікемії в Україні, розрахунковий показник прийому протидіабетичних засобів був у 2,6–6,9 разу нижчий за необхідний для лікування пацієнтів із ЦД [8]. Дані довготривалого подальшого спостереження, отримані за допомогою реєстру DGR, можуть поліпшити розуміння ситуації та допомогти зрозуміти реальну ефективність цих інноваційних протидіабетичних засобів.

З огляду на те, що реєстр DGR є неінтервенційним, рішення щодо діагностики та лікування ЦД і його ускладнень приймається лікарем в умовах реальної клінічної практики. Це перший все-світній реєстр пацієнтів з ЦД 2-го типу, здатний задовольнити незадоволені потреби країн, що розвиваються, включно з Україною, у статистичних даних щодо особливостей перебігу ЦД 2-го типу та його лікування. Обмеженнями реєстру DGR в Україні можуть вважатися збір даних, отриманих в умовах реальної клінічної практики; втрата зв'язку з пацієнтами, що унеможлиблює подальше спостереження; відсутність частини даних. Фундаментальний обсерваційний дизайн реєстру DGR може бути причиною систематичних помилок відбору та інформації. Однак, з огляду на брак даних про ЦД в Україні, реєстр DGR може надати незамінні довгострокові великомасштабні дані по всьому спектру захворювання, отримані в реальній клінічній практиці. Будучи одним із перших реєстрів, у яких основна увага приділяється судинним ускладненням ЦД, за допомогою реєстру DGR буде одержана

цінна інформація про принципи прогресування кардіоваскулярних захворювань. Крім того, реєстр DGR надає унікальні можливості продемонструвати ефективність застосування інноваційних протидіабетичних засобів для поліпшення глікемічного контролю та інших клінічних результатів у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

## ВИСНОВКИ

Вихідні дані української когорти реєстру DGR, внесені під час реєстрації пацієнтів, виявили, що глікемічний контроль є неналежним, а поширеність мікро- та макросудинних кардіоваскулярних ускладнень – високою. Набір використуваних лікарських засобів свідчить про помітне розмаїття в стратегіях лікування. Реєстр DGR – це унікальний ресурс для збору та порівняння проспективних даних пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу у світовому масштабі, який можна використовувати з практичною метою. Досягнення оптимального рівня глікованого гемоглобіну, артеріального тиску і холестерину ліпопротеїнів низької щільності є основною умовою лікування цукрового діабету 2-го типу. Таким чином, об'єднані дані з реєстру DGR можуть допомогти оптимізувати застосування лікарських засобів для того, щоб максимізувати контроль над глікемією, дисліпідемією, артеріальним тиском. Використання даних реєстру DGR сприятиме поліпшенню розуміння специфічних для України чинників ризику цукрового діабету 2-го типу, супутніх захворювань і ускладнень цієї хвороби, а також різноманітних методів лікування протягом усієї тривалості цукрового діабету 2-го типу. Крім того, щодо системи охорони здоров'я реєстр DGR може допомогти зрозуміти прогалини в наданні медичної допомоги та допомогти сформулювати цілісні стратегії заповнення цих прогалин за допомогою протидіабетичних засобів, що постійно вдосконалюються, розумним та економічно ефективним чином. Реєстр DGR в Україні може зробити свій внесок у поліпшення результатів лікування пацієнтів із цукровим діабетом завдяки переконливим даним щодо національних трендів надання медичної допомоги та розподілу ресурсів системи охорони здоров'я.

*Автори вдячні доктору Піялі Пал (Piyalee Pal), магістру з громадського здоров'я, з компанії Кованс Саєнтіфік Сервісез енд Солюшнс Пвт. Лтд. (Covance Scientific Services & Solutions Pvt. Ltd.), Індія, за допомогу в написанні цієї медичної статті, профінансованої компанією «АстраЗенека Фарма Лтд.» (AstraZeneca Pharma Ltd.) згідно з Настановою Належної практики написання матеріалів, які публікуються фармацевтичними компаніями (GPP3) (<http://www.ismpp.org/gpp3>).*

*Реєстр DISCOVER Global Registry є спільною ініціативою компанії «АстраЗенека» (глобальний спонсор) та академічного Наукового комітету, що складається з міжнародних лікарів-спеціалістів.*

*О.П., Б.М., М.В., Л.С. є національними координаторами реєстру DISCOVER Global Registry в Україні.*

*Участь авторів: збір та надання даних – всі автори; редагування тексту – О.П., Я.Л.; формулювання висновків – О.П., Б.М., М.В., Л.С.*

## Література

- Alifanov I.S., Sakovych V.N., Alifanova T.O. et al. Disability due to ocular complications of diabetes mellitus in Ukraine // *J. Ophthalmol. (Ukraine)*.– 2019.– Vol. 6.– P. 34–38. Available from <http://www.ozhurnal.com/en/archive/2019/6/6-fulltext>. doi: 10.31288/oftalmol-zh201963438.
- American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // *Diabetes Care*.– 2020.– Vol. 43.– P. S193-S202. Available from [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1/S193](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S193). doi: 10.2337/dc20-S015.
- Aschner P., Gagliardino J.J., Ilkova H. et al. Persistent poor glycaemic control in individuals with type 2 diabetes in developing countries: 12 years of real-world evidence of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) // *Diabetologia*.– 2020.– Vol. 63, No 4.– P. 711–721. Available from <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-019-05078-3>. doi: 10.1007/s00125-019-05078-3.
- Das S.R., Everett B.M., Birtcher K.K. et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *J. Am. Col. Cardiol.*– 2020.– Vol. 76, No. 9.– P. 1117–1145. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771263/>. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.037.
- Demchuk M., Pokotylo O., Denys A. et al. Nationwide trends in antidiabetic drugs (type-2) utilization, Ukraine, 2014–2016 // *Int. J. Green Pharm.*– 2018.– Vol. 12, No 1.– P. S181–187. Available from <https://www.greenpharmacy.info/index.php/ijgp/article/view/1617>. doi: 10.22377/ijgp.v12i01.1617.
- Doroshenko O., Khan O., Fraser-Hurt N. et al. Type-2 Diabetes Care in Ukraine: Breakpoints and Implications for Action. The World Bank.– 2019. Available from <https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/31157/133695.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015 // *Endocr. Pract.*– 2015.– Vol. 21.– P. 438–447. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877012/>. doi: 10.4158/EP15693.CS.
- Iakovlieva L., Tkachova O., Bezditko N. et al. Analysis of oral hypoglycemic drugs consumption in Ukraine in 2015 // *Value in Health*.– 2017.– Vol. 20, No 9.– P. A486. Available from [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)30829-X/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)30829-X/pdf). doi: 10.1016/j.jval.2017.08.
- IDF diabetes atlas Ninth edition. – 2019. Available from [<https://www.diabetesatlas.org/en/>]
- Khalangot M., Tronko M. Primary care diabetes in Ukraine // *Prim. Care Diabetes*.– 2007.– Vol. 1, No. 4.– P. 203–205. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18632047/>. doi: 10.1016/j.pcd.2007.10.041.
- Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V. et al. Body mass index and the risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes: a large prospective study in Ukraine // *Heart*.– 2009.– Vol. 95, No 6.– P. 454–460. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18697804/>. doi: 10.1136/hrt.2008.150524.
- Kosiborod M., Cooper A., Fenici P. et al. The DISCOVER Global Registry: a long term, large scale patient registry of routine care for people with type 2 diabetes // *Diabetologia*.– 2020.– Vol. 63, No. 1.– P. S140–S141. New York, United States: Springer. Presented online at the 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 21–25 September 2020 Available from [<https://lib.lut.edu.cn/asset/detail/0/203981457575>].
- Kosiborod M., Gomes M.B., Nicolucci A. et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program) // *Cardiovas. diabetol.*– 2018.– Vol. 17, No. 1.– P. 150. Available from <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-018-0787-8>. doi: 10.1186/s12933-018-0787-8.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart. J.*– 2020.– Vol. 41, No 1.– P. 111–188. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/>. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Martinez R., Lloyd-Sherlock P., Soliz P. et al. Trends in premature avertable mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990–2017: a population-based study // *Lancet Glob. Health*.– 2020.– Vol. 8, No 4.– P. e511–523. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X20300358>. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30035-8.
- Olga Grintsova. Access and use of medicines in Ukraine. In: *global pharmaceutical policy*.– Singapore. Palgrave Macmillan, 2020.– 247–260 p. Available from <https://pure.hud.ac.uk/en/publications/access-and-use-of-medicines-in-ukraine>. doi: 10.1007/978-981-15-2724-1\_9.
- Rabizadeh S., Nakhjavani M., Esteghamati A. Cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors: a narrative review // *Int. J. Endocrinol. Metab.*– 2019.– Vol. 17, No 2.– P. e84353. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372172/>. doi: 10.5812/ijem.84353.
- Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes. Res.*

- Clin. Pract.– 2019.– Vol. 157.– P. 107843. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/>. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
19. Stuart R.M., Khan O., Abeysuriya R. et al. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes // BMC Health Serv. Res.– 2020.– Vol. 20, No. 1.– P. 409. Available from <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-020-05261-y> doi: 10.1186/s12913-020-05261-y.
20. Yang J.J., Yu D., Wen W. et al. Association of diabetes with all-cause and cause-specific mortality in Asia: a pooled analysis of more than 1 million participants // JAMA Network Open.– 2019.– Vol. 2, No 4.– P. e192696. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002328/>. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2696.

### **Клинико-демографические характеристики, ведение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сосудистыми осложнениями: анализ украинской когорты реестра DISCOVER Global Registry**

А.Н. Пархоменко<sup>1</sup>, Б.Н. Маньковский<sup>2</sup>, М.В. Власенко<sup>3</sup>, Л.К. Соколова<sup>4</sup>, Я.М. Лутай<sup>1</sup>, О.И. Иркин<sup>1</sup>, О.Л. Фейзиева<sup>5</sup>, С.А. Костецкая<sup>6</sup>, Л.С. Оначенко<sup>7</sup>, Н.В. Вильчинская<sup>7</sup>, С.В. Шкаревская<sup>7</sup>, Н.И. Кравчук<sup>7</sup>, Д.И. Чуб<sup>8</sup>, Н.О. Перцева<sup>8</sup>, К.Ю. Маляр<sup>8</sup>, В.Г. Непорада<sup>6,9</sup>, Я.А. Саенко<sup>10</sup>, Е.В. Довгань<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. М.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев

<sup>3</sup> Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова

<sup>4</sup> Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины, Киев

<sup>5</sup> ГУ «Территориальное медицинское объединение МВД Украины в Одесской области», Одесса

<sup>6</sup> ООО «Дом Медицины», Одесса

<sup>7</sup> КНП «Винницкий областной клинический высокоспециализированный эндокринологический центр Винницкого областного совета»

<sup>8</sup> Днепропетровский государственный медицинский университет

<sup>9</sup> Одесский национальный медицинский университет

<sup>10</sup> ДНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», Киев

**Цель работы** – описать исходные данные украинской когорты регистра DISCOVER Global Registry (DGR), представив собранную в реальной клинической практике информацию о текущих методах лечения, осложнениях и связанных с ними клинических результатах у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

**Материалы и методы.** Этот проспективный регистр, который ведут учреждения здравоохранения, оказывающие медицинские услуги, охватывает неинтервенционный сбор данных взрослых пациентов (в возрасте  $\geq 18$  лет) с СД 2-го типа, которые получают стандартную, назначенную их лечащим врачом медицинскую помощь в рамках рутинной клинической практики.

**Результаты и обсуждение.** Проанализированы исходные данные 353 пациентов с СД 2-го типа, включенных в украинскую когорту регистра DGR. Средний ( $\pm$  стандартное отклонение) возраст исследуемой популяции составил ( $58,85 \pm 10,02$ ) года, большинство составляли женщины (64 %;  $n=226$ ). Средняя продолжительность СД 2-го типа составляла ( $10,27 \pm 12,15$ ) года, а средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – ( $8,62 \pm 1,89$ ) %. Только у пятой части (20,5 %;  $n=59$ ) пациентов был достигнут гликемический контроль (HbA1c < 7,0 %). Среди участников исследования, имеющих осложнения, у 73,8 % пациентов были микрососудистые осложнения, а у 79,3 % – макрососудистые кардиоваскулярные. Самым распространенным микрососудистым осложнением была ретинопатия, а самым распространенным макрососудистым – сердечная недостаточность. Противодиабетическую терапию получали 88 % пациентов, из которых 27,3 % применяли инсулин (28 лиц – монотерапия; 57 лиц – комбинированная терапия). 32,2 % и 12,9 % пациентов получали, соответственно, монотерапию метформином и препаратом сульфонилмочевины в качестве пероральных противодиабетических средств (ППС); незначительная часть пациентов получала монотерапию новыми ППС (4,8 % – ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа, 1 % – ингибиторы дипептидилпептидазы-4).

**Выводы.** Исходные данные украинской когорты регистра DGR свидетельствуют о ненадлежащем гликемическом контроле с более высоким средним уровнем HbA1c и количеством пациентов с микрососудистыми и макрососудистыми кардиоваскулярными осложнениями, чем во всемирной когорте. Набор используемых лекарственных средств свидетельствует о заметном разнообразии в стратегиях лечения. Полученные в реальной клинической практике данные регистра DGR могут помочь понять пробелы в оказании медицинской помощи пациентам с СД 2-го типа и указывают на необходимость разработки комплексных национальных стратегий лечения СД для оптимизации гликемического контроля и улучшения клинических результатов лечения пациентов.

**Ключевые слова:** гликемический контроль, гипогликемические лекарственные средства, реестры, сахарный диабет 2-го типа.

**Clinical and demographic characteristics, management of patients with type 2 diabetes mellitus and vascular complications: analysis of the Ukrainian cohort of the DISCOVER Global Registry**

O.M. Parkhomenko<sup>1</sup>, B.M. Mankovsky<sup>2</sup>, M.V. Vlasenko<sup>3</sup>, L.K. Sokolova<sup>4</sup>, Ya.M. Lutai<sup>1</sup>, O.I. Irkin<sup>1</sup>, O.L. Feiziieva<sup>5</sup>, S.O. Kostetska<sup>6</sup>, L.S. Onachenko<sup>7</sup>, N.V. Vilchynska<sup>7</sup>, S.V. Shkarivska<sup>7</sup>, N.I. Kravchuk<sup>7</sup>, D.I. Chub<sup>8</sup>, N.O. Pertseva<sup>8</sup>, K.Yu. Malyar<sup>8</sup>, V.G. Neporada<sup>6,9</sup>, Ya.A. Saienko<sup>10</sup>, O.V. Dovgan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>4</sup> V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup> Territorial Medical Service of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Odesa region, Odesa, Ukraine

<sup>6</sup> LLC «House of Medicine Odrex», Odesa, Ukraine

<sup>7</sup> Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, Vinnytsia, Ukraine

<sup>8</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>9</sup> Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

<sup>10</sup> Center for Innovative Medical Technologies of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to describe baseline data of the Ukraine cohort of DISCOVER Global Registry (DGR) with real-world insights on current treatment practices, complications, and associated clinical outcomes in people with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and methods.** This healthcare provider-led prospective registry involves non-interventional data collection from adults (aged  $\geq 18$  years) with T2DM receiving standard medical care as part of routine clinical practice per their treating physician's discretion.

**Results and discussion.** The initial data of 353 people with T2DM, who were included in the Ukrainian cohort of the DGR Register, were analyzed. The mean ( $\pm$ standard deviation) age of the study population was  $58.85 \pm 10.02$  years with female predominance (64 % [n=226]). The mean T2DM duration was  $10.27 \pm 12.15$  years with a mean glycosylated hemoglobin (HbA1c) level of  $8.62 \pm 1.89$  %. Only one-fifth (20.5 %, n=59) of the patients had glycemic control (HbA1c < 7.0 %). Among those with any complication, 73.8 % had microvascular and 79.3 % had cardiovascular complications. Retinopathy and heart failure were the most common microvascular and cardiovascular complications, respectively. Overall, 88 % of the patients were taking any antidiabetic therapy; of these, 27.3 % received insulin (monotherapy: n=28; combination therapy: n=57). As oral antidiabetic drugs (OAD), 32.2 % and 12.9 % received metformin and sulphonylurea monotherapies, respectively; minor proportions received newer OAD monotherapy (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors [4.8 %] and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor [1 %]).

**Conclusions.** Baseline data from the Ukraine cohort of DGR reveals poor glycemic control, with a higher mean HbA1c and proportion of patients with micro- and cardiovascular complications than that of the global cohort. The landscape of therapeutic agents displayed marked diversities in the management strategies. Robust real-world data from the DGR can help understand the gaps in care of T2DM patients and lights the need of the formulation of region-specific holistic therapeutic strategies to optimize glycemic control and improving clinical patients' outcomes.

**Key words:** glycemic control, hypoglycemic drugs, registers, type 2 diabetes mellitus.

# РЕЗОЛЮЦІЯ

## XXII Національного конгресу кардіологів України

(Київ, 21–24 вересня 2021 р.)

**XXII** Національний конгрес кардіологів України був присвячений новітнім досягненням теоретичної і практичної кардіології та індивідуалізованому підходу до лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, розвитку технологій у кардіології. Особливу увагу було приділено веденню пацієнтів в умовах пандемії COVID-19.

Конгрес проходив в onsite (1500 зареєстрованих учасників) і онлайн (30 000 інтернет-підключень за період роботи) форматі.

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

Під час роботи конгресу відбулося 13 пленарних і 16 секційних засідань, 23 круглих столи, 26 науково-практичних симпозіумів, 34 майстер-класи (клінічні семінари). Заслухано 254 доповіді, з яких 14 зроблено молодими вченими, та обговорено 9 стендових повідомлень. Провідними вітчизняними вченими прочитано 14 лекцій.

У рамках конгресу проведені: об'єднана сесія Європейського товариства кардіологів (ESC) та Всеукраїнської асоціації кардіологів України (ВАКУ), об'єднане засідання Європейського кардіологічного журналу (European Heart Journal) та «Українського кардіологічного журналу», об'єднана сесія Міжнародного товариства кардіоонкології (ICOS) та ВАКУ, спільне засідання Всеукраїнської асоціації інтервенційних кардіологів України та Асоціації кардіохірургів України. У роботі конгресу взяли участь фахівці з Великої Британії, Ізраїлю, Іспанії, Італії, Канади, Німеччини, Польщі, Сербії, США.

Програма конгресу, висвітлюючи найбільш актуальні наукові питання і проблеми кардіологічної служби, охоплювала основні досягнення, висновки та результати новітніх міжнародних і вітчизняних досліджень. Особливу увагу приділено питанням ураження серцево-судинної системи

в умовах пандемії COVID-19. Для лікарів за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина» організовані школи лікаря-практика. Традиційно розглядалися питання клінічної фармакології і раціональної фармакотерапії, невідкладних станів та застосування діагностичних біомаркерів при серцево-судинних захворюваннях.

На генеральній асамблеї заслухано звіт президента ВАКУ академіка НАМН України професора В.М. Коваленка про роботу асоціації. Затверджено нові нормативні документи: стандарти діагностики та лікування «Серцево-судинні захворювання»; міжнародну четверту редакцію визначення інфаркту міокарда, рекомендації ВАКУ з діагностики та лікування міокардитів, рекомендації з лікування фібриляції передсердь, рекомендації з лікування суправентрикулярних тахікардій, зміни до чинної класифікації серцевої недостатності. Відбулося затвердження робочої групи з фундаментальної кардіології, вибори голови ради молодих учених ВАКУ.

### **Серед досягнень вітчизняної кардіології конгресом відзначені:**

- участь в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології»;
- співпраця у міжнародних реєстрах із серцевої недостатності (G-CHF, HF III Registry), реєстрі хворих з високим серцево-судинним ризиком (DA Vinci), реєстрах із сімейної (ScreenPro FH та EAS-FHSC) та гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії – Homozygous FH International Clinical Collaborators (HICC). Уперше аналіз Глобального світового реєстру із сімейної гіперхолестеринемії, до якого увійшла Україна, надруковано в журналі Lancet 07.09.2021 р.;
- робота Регіональних реперфузійних мереж, у межах яких проводиться реперфузійна терапія з використанням первинних перкутанних втручань та фібринолітичної терапії;

- продовження функціонування Реєстру перкутанних коронарних втручань, який висвітлює найближчі та віддалені результати стентувань у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією та без елевації сегмента ST і стабільною ішемічною хворобою серця;
- проведення генетичного типування в міжнародних лабораторіях усіх хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією;
- продовження роботи центрів з діагностики та лікування сімейних (гомозиготних і гетерозиготних) дисліпідемій у регіонах України;
- створення та затвердження консенсусів експертів ВАКУ з ведення пацієнтів із серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом, а також із серцевою недостатністю і коморбідними станами;
- продовження роботи освітніх «Ліпідних шкіл», «Шкіл із серцевої недостатності», проведення майстер-класів з порушень серцевого ритму, тромбозів та емболій для кардіологів і сімейних лікарів у регіонах України;
- забезпечення співпраці з кардіохірургами, неврологами, анестезіологами-реаніматологами, судинними хірургами, ендокринологами, нефрологами, гінекологами, сімейними лікарями та андрологами щодо пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень;
- спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів продовжено впровадження алгоритму діагностики та післяопераційного ведення хворих із множинним коронарним атеросклерозом і цукровим діабетом 2-го типу, довгострокове вивчення особливостей прогресування коронарного атеросклерозу та перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з гіпотиреозом після проведення аортокоронарного шунтування;
- участь у засіданнях правління Європейського товариства кардіологів (ESC), Міжнародного (IAS) та Європейського (EAS) товариств з атеросклерозу, Європейської асоціації ритму серця (EHRA), Асоціації з невідкладної кардіології (ACCA), Асоціації з інтервенційної кардіології, Асоціації із серцевої недостатності (HFA), робочої групи ESC з кардіоваскулярної фармакотерапії (WG CVP);
- створення алгоритмів діагностики і лікування невідкладних серцево-судинних станів та їх видання у вигляді окремих покет-книжок;
- видання аналізу клінічних випадків та сценаріїв у невідкладній кардіології на основі

сучасних національних і міжнародних рекомендацій;

- здійснення виїздів до Луганської та Донецької областей (Маріуполь, Краматорськ, Северодонецьк) для огляду хворих, програмування кардіостимуляторів і проведення конференцій з лікарями;
- створення науково-інформаційної платформи Cardio Hub та сайту [cardiocongress.org.ua](http://cardiocongress.org.ua);
- функціонування інтернет-сайту Української асоціації фахівців із серцевої недостатності для лікарів та пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, сайту Асоціації аритмологів України;
- продовження видання фахових журналів: «Український кардіологічний журнал», «Артеріальна гіпертензія», «Аритмологія», «Серцева недостатність. Клінічна практика», «Medicine Review».

#### **Водночас залишаються невирішеними такі питання:**

- відсутній державний статистичний реєстр хворих із гострим коронарним синдромом з підйомом та без підйому сегмента ST, порушеннями ритму серця, легеневою артеріальною гіпертензією, гострою та хронічною серцевою недостатністю, венозним тромбоемболізмом;
- не узгоджені правові стосунки лікаря і пацієнта на державному рівні;
- недостатнє пропагування здорового способу життя та значення чинників ризику серцево-судинних захворювань у засобах масової інформації;
- відсутня належна підтримка проведення популяційних досліджень, спрямованих на виявлення медико-соціальних чинників ризику серцево-судинних захворювань серед населення України;
- недостатньо проводяться оцінка серцево-судинного ризику та корекція чинників ризику у хворих на артеріальну гіпертензію;
- обмежена кількість імплантацій кардіовертерів-дефібриляторів та пристроїв для ресинхронізувальної терапії;
- відсутня реімбурсація лікування хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією попри внесення її в перелік орфанних захворювань;
- недостатня об'єктивізація причин смерті, що призводить до необґрунтованого завищення цього показника в структурі смертності від хвороб системи кровообігу і спотворення ста-



тистичної звітності, що суттєво відрізняє Україну.

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

- впровадження Державної програми профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2022–2025 роки;
- подальший перегляд стандартів профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів;
- впровадження категорій складності серцево-судинних хвороб відповідно до рівнів надання медичної допомоги;
- підтримка та стимулювання впровадження цифрових технологій у кардіології;
- формування позитивної мотивації в населення щодо необхідності профілактики артеріальної гіпертензії і корекції основних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, розповсюдження санітарно-просвітницьких матеріалів, що пропагують здоровий спосіб життя з використанням можливостей радіо, телебачення, преси. Створення методичного забезпечення для організації профілактики серцево-судинних захворювань на державному рівні;
- співпраця із сімейними лікарями, неврологами, ендокринологами та нефрологами щодо пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень для ефективного лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень;
- продовження співпраці з провідними фахівцями військової медицини та міністерством у справах ветеранів з метою зниження захворюваності і смертності;
- подальше проведення майстер-класів з аритмології, венозного тромбоемболізму, серцевої недостатності, ліпідних шкідливих речовин у різних регіонах України з акцентом на освіті лікарів первинної ланки;
- активне впровадження інвазивних і апаратних методів діагностики та лікування порушень ритму і провідності серця, хронічної серцевої недостатності (радіочастотна абляція, багатоканальна кардіостимуляція та імплантація кардіовертерів-дефібриляторів). Продовження роботи з виявлення пацієнтів, які

потребують імплантації кардіостимуляторів, кардіовертерів-дефібриляторів, пристроїв для ресинхронізувальної терапії з метою повного забезпечення вторинної профілактики раптової серцевої смерті;

- створення нових національних рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань, кардіостимуляції та ресинхронізаційної терапії, діагностики і лікування серцевої недостатності;
- створення спільних з Асоціацією анестезіологів та серцево-судинних хірургів України стандартів діагностики і надання допомоги при невідкладних станах;
- створення разом з Асоціаціями неврологів, анестезіологів України національних рекомендацій з лікування гіпертензивних станів;
- участь у розробленні національних стандартів і протоколів щодо діагностики й лікування гострого та хронічних коронарних синдромів;
- продовження досліджень органопротекторних властивостей біологічно активних сполук рослинного походження (біофлавоноїду кверцетину у внутрішньовенній і таблетованих формах) в умовах пандемії COVID-19 та впровадження їх результатів у клінічну практику;
- розширення генетичного типування хворих із сімейною гіперхолестеринемією;
- продовження досліджень з визначення ранніх маркерів атеросклеротичного ураження судин, ролі певних клітинних субпопуляцій у патогенетичних механізмах розвитку гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця, аритмій серця, артеріальної гіпертензії, пошуку нових інформативних молекулярно-генетичних маркерів серцево-судинної патології;
- продовження формування бази даних, що залучаються до міжнародного ScreenPro FH та європейського EAS-FHSC реєстрів хворих із сімейною гіперхолестеринемією та залучення регіональних центрів до формування Національного реєстру;
- впровадження інноваційних ліпідознижувальних лікарських засобів з парентеральним шляхом введення, включно з модуляцією інтерференції РНК;
- розроблення і впровадження методів регенеративної медицини в лікування хворих з кардіоміопатіями;
- вивчення особливостей патогенезу і клінічного перебігу уражень серцево-судинної системи у хворих (у тому числі медичних праців-

ників), що перенесли COVID-19 інфекцію, та розроблення принципів діагностики, лікування і прогнозування розвитку ускладнень;

- продовження і розширення Реєстру інтервенційних коронарних втручань з метою ефективного аналізу результатів роботи;
- продовження участі ВАКУ в ініціативі Європейського кардіологічного товариства «Атлас кардіології»;
- продовження участі ВАКУ в Європейській ініціативі «Дефібрилятор для життя»;
- видання спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів посібників та настанов, які забезпечують етапність і спадкоємність кардіологічної та кардіохірургічної допомоги хворим;
- продовження імплементації наукових і практичних розробок щодо вдосконалення диференційної діагностики міокардиту та

інших некоронарних захворювань, зокрема кардіоміопатій, рідкісних і орфанних захворювань серця та запровадження нових технологій фармакотерапевтичної інтервенції;

- підтримання ініціативи щодо створення експертних центрів з діагностики і лікування легеневої гіпертензії, в тому числі хірургічних центрів для лікування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії; створення єдиного реєстру пацієнтів з легеневою гіпертензією, які потребують специфічної її терапії;
- забезпечення кваліфікованої системи відбору пацієнтів для трансплантації серця і легень та створення рекомендацій щодо їх спостереження;
- введення пацієнт-орієнтованого підходу до лікування із впровадженням матеріалів на електронних носіях в єдиній інформаційній медичній системі.

## 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», 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 двома мовами (українською 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 (українською, англійською, російською), 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 подають-

ся латиницею, повторюються в списку References, але розділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

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

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

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

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

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

### 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).