

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

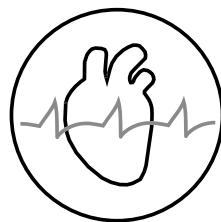
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,  
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том  
**28**

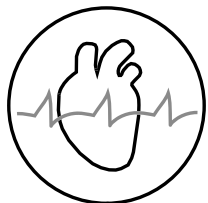
Номер  
**6**

**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 20.12.2021 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 17

**Передплатний індекс 74520**

## Зміст

## Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

### Оригінальні дослідження / Original research

#### Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Предикторна цінність ожиріння у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

О.В. Петюніна, М.П. Копиця, А.В. Кобець

7 The prognostic value of obesity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya, A.V. Kobets

#### Випадок із практики / Case report

Тромбоз правого передсердя при гострій масивній легеневій емболії: клінічний випадок ефективного тромболізу альтеплазою пацієнта з нестабільною гемодинамікою

М.В. Кучерява, А.П. Федорчук,  
Г.Б. Маньковський, С.О. Кузьменко,  
Н.М. Руденко

20 Thrombosis of the right atrium in acute massive pulmonary embolism: a clinical case of effective thrombolysis by alteplase in a patient with unstable hemodynamics

M.V. Kucheriava, A.P. Fedorchuk,  
G.B. Mankovsky, S.O. Kuzmenko,  
N.M. Rudenko

#### Огляди / Reviews

Екстракардіальні токсичні ефекти аміодарону: огляд літератури і власні спостереження

Ю.В. Зінченко, Т.В. Міхалєва,  
О.В. Стасишена, Н.С. Лаврик,  
О.М. Яковенко

28 Extracardiac toxic effects of amiodarone: literature review and own observations

Yu.V. Zinchenko, T.V. Mikhalieva,  
O.V. Stasyshena, N.S. Lavryk,  
O.M. Iakovenko

**Консенсус експертів / Consensus of experts**

Універсальне визначення інфаркту міокарда

О.М. Пархоменко, К.М. Амосова,  
С.О. Андрієвська, Б.І. Голобородько,  
С.В. Журба, О.А. Коваль, І.В. Кузнецов,  
О.І. Іркін, М.П. Копиця, Я.М. Лутай,  
Я.В. Малиновський, В.З. Нетяженко,  
А.В. Руденко, М.Ю. Соколов, В.К. Ташук,  
С.М. Фуркало, В.Й. Целуйко,  
В.О. Шумаков, А.В. Ягенський

41

Universal definition of myocardial infarction

O.M. Parkhomenko, K.M. Amosova,  
S.O. Andriyevska, B.I. Goloborodko,  
S.V. Zhurba, O.A. Koval, I.V. Kuznetsov,  
O.I. Irkin, M.P. Kopytsya, Ya.M. Lutai,  
Ya.V. Malynovskyi, V.Z. Netyazhenko,  
A.V. Rudenko, M.Yu. Sokolov,  
V.K. Tashchuk, S.M. Furkalo, V.Y. Tseluyko,  
V.O. Shumakov, A.V. Yagensky

**Інформація / Information**

До відома авторів

69

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 вебсайті 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 616.127-005.8-092:616-056.52  
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.6.719>

# Предикторна цінність ожиріння у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

О.В. Петюніна, М.П. Копиця, А.В. Кобець

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

**Мета роботи** – визначити предиктори патологічного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) в пацієнтів після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST за наявності ожиріння.

**Матеріали і методи.** У ретроспективне когортне дослідження було залучено 111 хворих із обстежених 202 пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії протягом періоду із січня 2018 р. до лютого 2021 р. У всіх 111 пацієнтів вдалося досягти відновлення кровоплину на рівні ТІМІ-3. Раннє кардіальне післяінфарктне патологічне ремоделювання ЛШ визначали за фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) < 50 % та/або відношенням  $E/e' \geq 13$ ; діастолічну дисфункцію ЛШ визначали як ФВЛШ  $\geq 50$  % та/або  $E/e' < 13$ . Ехокардіографію здійснювали впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта. Також визначали масу тіла, вміст жиру, коефіцієнт вісцерального жиру, вміст скелетних м'язів, добовий метаболізм, індекс маси тіла (ІМТ).

**Результати та обговорення.** Пацієнтів було розділено на дві групи – 49 пацієнтів з ожирінням (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) та 62 – без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>). У пацієнтів з ГІМ досліджували прогностичне значення різних факторів щодо виникнення патологічного ремоделювання ЛШ залежно від наявності ожиріння. Патологічне ремоделювання оцінювали як систолічне – за зниженою ФВЛШ < 50 %, так і діастолічне – за показником  $E/e' < 13$ . Виявлено, що багатосудинне ушкодження має більше значення для розвитку ремоделювання ЛШ при ФВЛШ < 50 % незалежно від стану його діастолічної функції. Вісцеральний жир як ектопічна складова сприяє виникненню ремоделювання ЛШ, що обумовлено діастолічною дисфункцією.

**Висновок.** Предикторне значення рівня накопичення ектопічного вісцерального жиру має значення для прогнозування раннього ремоделювання, що асоційоване з ізольованою діастолічною дисфункцією у хворих з ГІМ.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, абдомінальне ожиріння, ремоделювання міокарда лівого шлуночка, прогноз.

Останніми роками абдомінальне ожиріння та надлишкова маса тіла набувають усе більшого значення як незалежні предиктори кардіоваскулярного ризику, які також асоціюються з виникненням цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, метаболічним синдромом, онкологічними захворюваннями [6, 37]. Але питання зв'язку цих факторів ризику з перебігом гострого інфаркту міокарда (ГІМ) усе ще суперечливе: у деяких дослідженнях виявлено певну асоціацію [23, 33, 35], інші демонструють незалежні взаємозв'язки [27]. L. Mehta та співавтори, J. Dhoot та співавтори

демонструють, що ризик смертності нижчий у пацієнтів з ожирінням та ГІМ, ніж у пацієнтів з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) [8, 20]. Водночас S. Yusuf та співавтори показали, що абдомінальне ожиріння підвищує ризик виникнення ГІМ у пацієнтів обох статей [36]. У кількох дослідженнях обговорюється «парадокс ожиріння», коли пацієнти з ожирінням та надлишковою масою тіла за наявності серцевої недостатності (СН) мають дещо кращий віддалений прогноз на відміну від пацієнтів з нормальною масою тіла [10, 16]. Причина цього парадоксу остаточно не визначена,

Петюніна Ольга Вячеславівна, д. мед. н., ст. наук. співр.  
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а  
E-mail: o\_petyunina@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 6 жовтня 2021 р.

але є припущення, що не тільки акумуляція жирової тканини впливає на подальші події, а й пропорція скелетних м'язів – так звані fat-free mass, які мають додатковий метаболічний захисний ефект [19]. Ожиріння асоціюється з розвитком та прогресуванням атеросклерозу, що виник *de novo*, сприяє рекурентному перебігу атеросклерозу та формуванню рестенозу після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) шляхом різноманітних механізмів, таких як ендотеліальна дисфункція, запалення судин [28]. Таким чином, популяція з ожирінням має гірший прогноз, ніж інші [12].

Сучасні методи оцінювання ризику в пацієнтів з ГІМ, з одного боку, обумовлені недостатньою якістю проведеної процедури (товста шия, відтермінованість втручання, ранній атеросклероз, залучення біфуркацій, наявність уже встановленого стента тощо), що не дозволяє якісно лікувати пацієнта, а з іншого – коморбідним фоном. Існують докази того, що деякі коморбідні стани, а саме абдомінальне ожиріння, можуть впливати на результати лікування, вносити корективи в якість предикторних моделей [7]. Існують також патогенетичні фактори, які впливають і на ожиріння, і на виживаність пацієнтів. Насамперед, це мікросудинне запалення, яке погіршує прогноз як у хворих з ожирінням, так і з ГІМ [12, 30]. Підвищений вміст жирової тканини та інфільтрація макрофагами є прозапальними медіаторами, які сприяють розвитку неадекватної перфузії міокарда та, в подальшому, патологічному ремоделюванню серця і розвитку СН [1, 2, 3, 25, 26].

**Мета роботи** – визначити предиктори патологічного ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST за наявності ожиріння.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У ретроспективне когортне дослідження із обстежених 202 пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» протягом періоду із січня 2018 р. до лютого 2021 р., до участі в дослідженні було залучено 111 хворих, які відповідали критеріям залучення (підтверджений ГІМ з елевацією сегмента ST, вік понад 18 років, підписана інформована згода на участь у дослідженні, відсутність протипоказань до тромболізу/ЧКВ) та не мали критеріїв виключення, таких як відома онкологічна патологія, тяжка супутня патологія (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень (за класифікацією GOLD – C/D), бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок (швидкість клубочкової

фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв), клапанні вади серця, кровотеча). Раннє кардіальне післяінфарктне патологічне ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) визначали за фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) < 50 % та/або відношенням  $E/e' \geq 13$ ; діастолічну дисфункцію ЛШ визначали як ФВЛШ  $\geq 50$  % та/або  $E/e' < 13$ .

Схему прийняття рішення про залучення в дослідження представлено на *рис. 1*.

Діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST встановлено згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) [11] і наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST». Реваскуляризацію міокарда шляхом стентування інфарктзалежної коронарної артерії проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України та переводили до дослідницького центру на 1-шу–3-тю добу після події.

Дослідження виконували згідно з положенням Гельсінської декларації [34], протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол № 6 від 30.05.2017 р.). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усім хворим було проведено первинне ЧКВ з імплантацією стента в інфарктзалежній коронарній артерії. У всіх 111 пацієнтів вдалося досягти відновлення кровоплину на рівні ТІМІ-3. Коронарну ангиографію проводили на апараті Integris Allura із застосуванням феморального або радіального доступів.

Гіперхолестеринемію діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2019) [17], артеріальну гіпертензію – згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [32], СН – згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої і хронічної СН [18], ЦД – за рекомендаціями Асоціації фахівців з цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань (2019) [5].

Ехокардіографію здійснювали впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта на апараті Toshiba Aplio 500 (модель TUS-A500). Оцінювали кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка, ФВЛШ за Сімпсоном, індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП).

Для визначення маси тіла користувалися підлоговими вагами OMRON BF511, також визнача-



ли вміст жиру, коефіцієнт вісцерального жиру, вміст скелетних м'язів, добовий метаболізм, індекс маси тіла (ІМТ).

Гломерулярну фільтрацію розраховували за формулою СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) [29]. Кров для визначення рівня тропоніну І забирали перед ЧКВ та в наступні 6 і 12 год, визначали ферментативним методом – використовували пікові значення показника. Рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), глюкози натще визначали ферментативним методом. Усі загальноклінічні дослідження проводили при госпіталізації. Біохімічні дослідження виконували в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Постійні змінні представлені як середнє (М) та стандартне відхилення (SD) при нормальному розподілі або медіана і міжквартильний розмах в іншому разі. Для вивчення взаємовідносин між показниками використовували кореляції Спірмена. Використовували аналіз MANCOVA для порівняння трьох та більше варіанс за наявності можливих кофакторів. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

Хворих було розділено на дві групи – 49 пацієнтів з ожирінням ( $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) та 62 – без ожиріння ( $\text{ІМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$ ). Їхні клінічні характеристики представлено в *табл. 1*.

Статистично значущі відмінності між двома групами виявлені за рівнем накопичення вісцерального жиру ( $p=0,003$ ) та вмістом тропоніну І ( $p=0,039$ ), які були вищими у групі пацієнтів з ожирінням (*див. табл. 1*). Частка жінок була статистично значуще вищою у групі хворих без ожиріння ( $p=0,038$ ). Рівні ЗХС та ХСЛПНЩ також були нижчими в групі без ожиріння ( $p=0,048$  та  $p=0,013$  відповідно).

У *табл. 2* показано статистично значуще більшу частку випадків ушкодження лівої коронарної артерії ( $p=0,001$ ), а також випадків багатосудинного ушкодження ( $p=0,024$ ) у групі пацієнтів з ожирінням.

У *табл. 3* наведено показники гемодинаміки та ускладнення гострого періоду в пацієнтів з ГІМ.

Кореляційний аналіз за ранговим критерієм Спірмена у групі з ожирінням показав статистично значущі асоціації показників ФВЛШ та КДО ЛШ ( $p=0,01$ ); глобальної деформації та локалізації інфаркту міокарда ( $p=0,02$ ), кількості ушкоджених судин ( $p=0,03$ ), показника діастолічної дисфункції ЛШ  $E/e'$  ( $p=0,03$ ); у групі без ожиріння – ФВЛШ із САТ ( $p=0,02$ ), КСО ЛШ ( $p=0,002$ ); глобальної деформації та локалізації інфаркту міокарда



Рис. 1. Схема прийняття рішення про залучення в дослідження.

Таблиця 1

**Клінічні характеристики пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST**

| Показник                                 | Загальна когорта<br>(n=111) | ІМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup><br>(n=49) | ІМТ < 30 кг/м <sup>2</sup><br>(n=62) | P, χ <sup>2</sup> |
|--|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Вік, роки                                | 59,43±10,03                 | 58,33±9,50                           | 60,27±10,43                          | 0,219             |
| Стать                                    |                             |                                      |                                      |                   |
| Чоловіки                                 | 96 (86,5 %)                 | 46 (93,9 %)                          | 50 (80,6 %)                          | 0,038             |
| Жінки                                    | 15 (13,5 %)                 | 3 (6,1 %)                            | 12 (19,4 %)                          |                   |
| Артеріальна гіпертензія                  | 81 (73,0 %)                 | 38 (77,6 %)                          | 43 (69,4 %)                          | 0,334             |
| ЦД 2-го типу                             | 27 (24,3 %)                 | 11 (22,4 %)                          | 16 (25,8 %)                          | 0,682             |
| Дисліпідемія                             | 97 (87,4 %)                 | 43 (87,8 %)                          | 54 (87,1 %)                          | 0,854             |
| Куріння                                  | 70 (63,1 %)                 | 28 (57,1 %)                          | 42 (67,7 %)                          | 0,251             |
| Анамнез ІХС                              | 46 (41,4 %)                 | 19 (38,8 %)                          | 27 (43,5 %)                          | 0,612             |
| Скелетні м'язи, %                        | 32,06±1,92                  | 32,07±2,23                           | 32,05±1,89                           | 0,966             |
| Вміст жиру в організмі, %                | 28,72±6,02                  | 31,46±7,40                           | 27,42±5,16                           | 0,153             |
| Відношення жир/м'язи                     | 0,91±0,22                   | 1,00±0,29                            | 0,86±0,18                            | 0,199             |
| Рівень накопичення вісцерального жиру, % | 10,52±3,42                  | 12,63±2,92                           | 8,88±1,86                            | 0,003             |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>                   | 28,69±8,97                  | 32,70±2,25                           | 27,89±2,70                           | 0,00001           |
| Окружність талії, см                     |                             |                                      |                                      |                   |
| Чоловіки                                 | 97,54±8,79                  | 104,25±17,18                         | 95,48±15,48                          | 0,01              |
| Жінки                                    | 87,22±9,53                  | 89,56±11,24                          | 84,36±7,48                           | 0,004             |
| ШКФ, мл/хв                               | 78,16±29,36                 | 82,60±37,58                          | 72,25±13,78                          | 0,536             |
| Тропонін І, нг/мл                        | 6,75<br>[2,53–10,87]        | 7,69<br>[2,58–11,75]                 | 5,41<br>[3,12–9,28]                  | 0,039             |
| ЗХС, ммоль/л                             | 4,60<br>[3,70–5,67]         | 5,25<br>[4,11–6,15]                  | 4,82<br>[3,94–5,56]                  | 0,048             |
| ХСЛПНЩ, ммоль/л                          | 2,69<br>[1,90–3,33]         | 3,03<br>[2,36–4,09]                  | 2,72<br>[2,28–3,03]                  | 0,013             |
| ХСЛПВЩ, ммоль/л                          | 1,06<br>[0,94–1,20]         | 1,04<br>[0,86–1,20]                  | 1,05<br>[0,94–1,15]                  | 0,435             |
| ТГ, ммоль/л                              | 1,59<br>[1,30–2,19]         | 1,70<br>[1,31–2,20]                  | 1,80<br>[1,30–2,25]                  | 0,584             |
| <b>Лікування в гострий період</b>        |                             |                                      |                                      |                   |
| ІАПФ/АРА ІІ                              | 97 (87,4 %)                 | 47 (95,99 %)                         | 50 (80,6 %)                          | 0,016             |
| Бета-адреноблокатори                     | 102 (91,9 %)                | 46 (93,9 %)                          | 56 (90,3 %)                          | 0,496             |
| Тикагрелор/клопідогрель                  | 102 (91,9 %)/9 (8,1 %)      | 45 (91,8 %)/4 (8,2 %)                | 57 (91,9 %)/5 (8,1 %)                | 0,625             |
| Статини                                  | 111 (100 %)                 | 49 (100 %)                           | 62 (100 %)                           |                   |
| АМКР (переважно еплеренон)               | 26 (23,4 %)                 | 14 (29,2 %)                          | 12 (75,0 %)                          | 0,255             |
| Ацетилсаліцилова кислота                 | 111 (100 %)                 | 49 (100 %)                           | 62 (100 %)                           |                   |

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді М±SD або медіана [міжквартильний розмах]. ІХС – ішемічна хвороба серця; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; АРА ІІ – антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ; АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Таблиця 2

**Ангіографічні характеристики пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST**

| Показник                             | Загальна когорта<br>(n=111) | ІМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup><br>(n=49) | ІМТ < 30 кг/м <sup>2</sup><br>(n=62) | p, χ <sup>2</sup> |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| <b>Локалізація інфаркту міокарда</b> |                             |                                      |                                      |                   |
| Передня                              | 59 (53,2 %)                 | 26 (53,1 %)                          | 33 (53,2 %)                          | 0,986             |
| Задня                                | 49 (44,1 %)                 | 21 (42,9 %)                          | 28 (45,2 %)                          | 0,802             |
| Інша                                 | 3 (2,7 %)                   | 2 (4,1 %)                            | 1 (1,6 %)                            | 0,412             |
| Кількість ушкоджених артерій         | 1,98±0,84                   | 1,98±0,79                            | 1,98±0,89                            | 0,973             |
| Кількість стенозів                   | 3,03±1,97                   | 3,09±2,15                            | 2,98±1,85                            | 0,793             |
| Багатосудинні ушкодження             | 29 (26,1 %)                 | 18 (36,7 %)                          | 11 (17,7 %)                          | 0,024             |
| <b>Інфарктзалежна КА</b>             |                             |                                      |                                      |                   |
| Стовбур лівої КА                     | 9 (8,1 %)                   | 2 (4,1 %)                            | 7 (11,3 %)                           | 0,151             |
| Передня низхідна КА                  | 73 (65,8 %)                 | 43 (87,8 %)                          | 30 (48,4 %)                          | 0,001             |
| Права КА                             | 45 (40,5 %)                 | 18 (36,7 %)                          | 27 (43,5 %)                          | 0,470             |
| Обвідна КА                           | 33 (29,7 %)                 | 15 (30,6 %)                          | 18 (29,0 %)                          | 0,857             |

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді M±SD. КА – коронарна артерія.

Таблиця 3

**Показники гемодинаміки та ускладнення гострого періоду гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST**

| Показник                                     | Загальна когорта<br>(n=111) | ІМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup><br>(n=49) | ІМТ < 30 кг/м <sup>2</sup><br>(n=62) | p, χ <sup>2</sup> |
|--|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| САТ, мм рт. ст.                              | 136,46±23,59                | 137,42±25,35                         | 135,70±22,28                         | 0,708             |
| ДАТ, мм рт. ст.                              | 82,64±12,03                 | 83,13±14,01                          | 82,25±10,28                          | 0,709             |
| ЧСС за 1 хв                                  | 73,99±12,69                 | 75,10±13,69                          | 73,10±11,87                          | 0,417             |
| КДО ЛШ, мл                                   | 126,54±26,21                | 129,04±30,17                         | 124,26±22,77                         | 0,300             |
| КСО ЛШ, мл                                   | 62,67±18,93                 | 64,27±22,44                          | 61,22±15,82                          | 0,363             |
| ФВЛШ, %                                      | 48,72±7,47                  | 48,98±7,52                           | 48,56±7,54                           | 0,800             |
| Глобальна повздожня деформація, %            | -8,08±3,43                  | -7,84±2,67                           | -8,27±3,97                           | 0,548             |
| E/e'   | 13,95±3,84                  | 14,02±4,28                           | 13,91±3,60                           | 0,169             |
| ЮЛП, мл/м <sup>2</sup>                       | 17,11±5,72                  | 18,34±6,59                           | 16,13±4,75                           | 0,042             |
| <b>Ускладнення госпітального періоду ГІМ</b> |                             |                                      |                                      |                   |
| СН за Killip II–III                          | 8 (7,2 %)                   | 4 (8,2 %)                            | 4 (6,5 %)                            | 0,504             |
| СН за Killip IV                              | 2 (1,8 %)                   | 0                                    | 2 (3,2 %)                            | 0,310             |
| Шлуночкова тахікардія                        | 2 (1,8 %)                   | 1 (2,0 %)                            | 1 (1,6 %)                            | 0,690             |

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді M±SD. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота скорочень серця.

Таблиця 4

**Кореляційні зв'язки показників фракції викиду лівого шлуночка та глобальної повздожньої деформації з клінічно значущими показниками**

| Показник   |                                       | R     | P     |
|--|---------------------------------------|-------|-------|
| <b>ІМТ <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup></b> |                                       |       |       |
| ФВЛШ   | Частка жиру в організмі               | -0,67 | 0,07  |
|  | Частка жиру/м'язи                     | 0,67  | 0,07  |
|  | КДО ЛШ                                | -0,39 | 0,01  |
|  | ІОЛП                                  | -0,26 | 0,07  |
| Глобальна повздожжня деформація                  | Локалізація інфаркту                  | -0,36 | 0,02  |
|  | Багатосудинне ураження                | -0,34 | 0,03  |
|  | Е/е'                                  | 0,48  | 0,03  |
| <b>ІМТ <math>&lt; 30</math> кг/м<sup>2</sup></b> |                                       |       |       |
| ФВЛШ   | Локалізація ГІМ                       | 0,21  | 0,09  |
|  | Багатосудинне ураження                | -0,22 | 0,08  |
|  | САТ                                   | 0,31  | 0,02  |
|  | ДАТ                                   | 0,22  | 0,08  |
|  | КСО ЛШ                                | -0,56 | 0,002 |
| Глобальна повздожжня деформація                  | Локалізація ГІМ                       | -0,44 | 0,001 |
|  | ЗХС                                   | 0,53  | 0,002 |
|  | ХСЛПНЦ                                | 0,54  | 0,003 |
|  | Частка жиру в організмі               | 0,60  | 0,03  |
|  | Співвідношення жир/м'язи              | 0,62  | 0,04  |
|  | Рівень накопичення вісцерального жиру | -0,81 | 0,001 |
|  | КСО ЛШ                                | 0,33  | 0,02  |

( $p=0,001$ ), ЗХС ( $p=0,002$ ), ХСЛПНЦ ( $p=0,003$ ), частки жиру в організмі ( $p=0,03$ ), зі співвідношенням жир/м'язи ( $p=0,04$ ), рівнем накопичення вісцерального жиру ( $p=0,001$ ) та КСО ЛШ ( $p=0,02$ ) (табл. 4).

Ехокардіографічний показник – глобальна повздожжня деформація – мав слабкі кореляційні зв'язки в пацієнтів з ГІМ з ожирінням (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) з локалізацією інфаркту міокарда ( $r=-0,36$ ;  $p=0,02$ ; рис. 2), з ураженням коронарних артерій ( $r=-0,34$ ;  $p=0,03$ ; рис. 3) та кореляційні зв'язки середнього ступеня вираження в пацієнтів з ГІМ без ожиріння (ІМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>) з рівнем ЗХС ( $r=0,53$ ;  $p=0,002$ ; рис. 4).

За допомогою лінійного кореляційного аналізу виявили можливі показники, які можуть бути значущими для формування ускладнень гострого

періоду інфаркту міокарда в пацієнтів з ожирінням та без ожиріння.

У подальшому було проведено багатофакторний аналіз коваріації MANCOVA (табл. 5), в якому залежною комбінованою змінною стала наявність патологічного ремоделювання ЛШ, а коваріантами – показники, що продемонстрували себе як статистично значущі.

Встановлено, що найбільш значущими предикторами патологічного ремоделювання ЛШ стали КДО ЛШ, ІОЛП, КСО ЛШ. Після корекції моделі за ІМТ виявилось, що локалізація ГІМ з елевацією сегмента ST ( $p=0,008$ ) та багатосудинне ураження ( $p=0,021$ ) відігравали важливу роль у розвитку раннього післяінфарктного ремоделювання міокарда ЛШ за ФВЛШ. Акумуляція вісцерального жиру ( $p=0,036$ ) та локалізація інфаркту

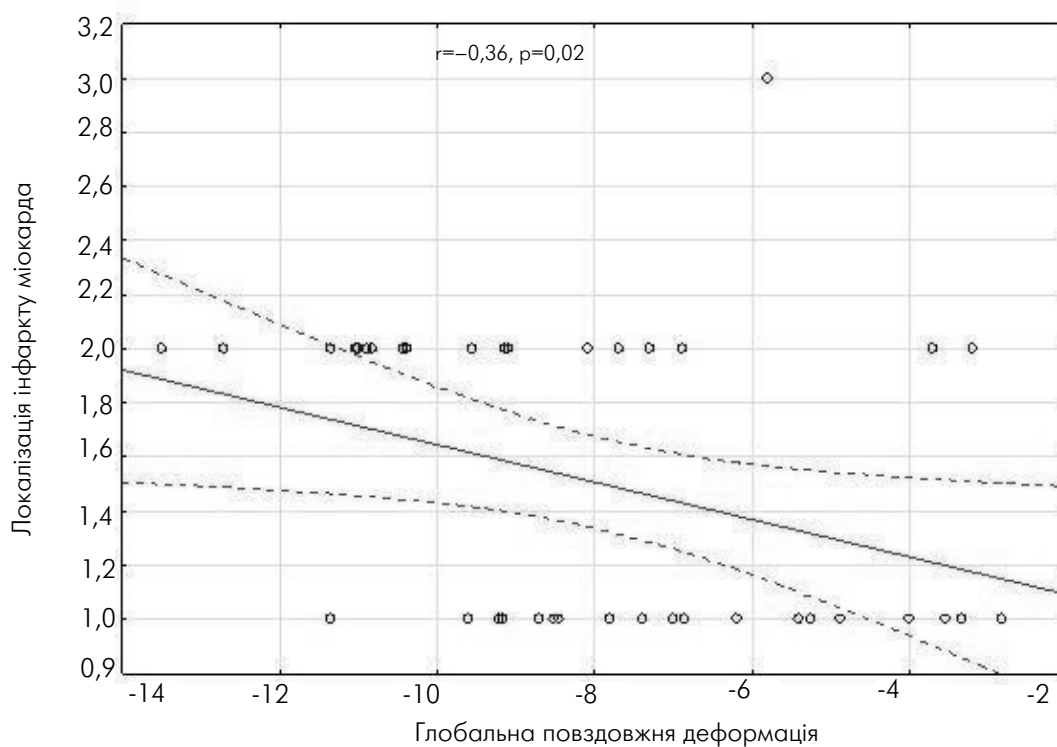


Рис. 2. Кореляційні зв'язки показника повздожньої деформації та локалізації інфаркту міокарда в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда й ожирінням.

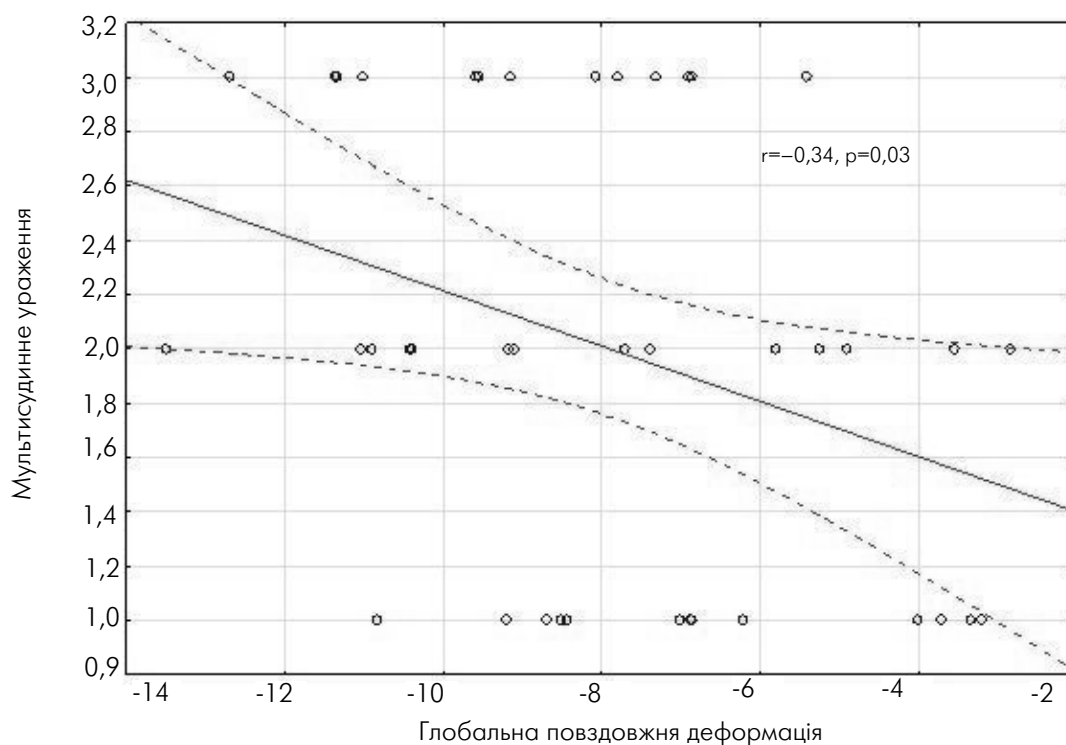


Рис. 3. Кореляційні зв'язки показника повздожньої деформації та багатосудинного ураження коронарних артерій у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда й ожирінням.

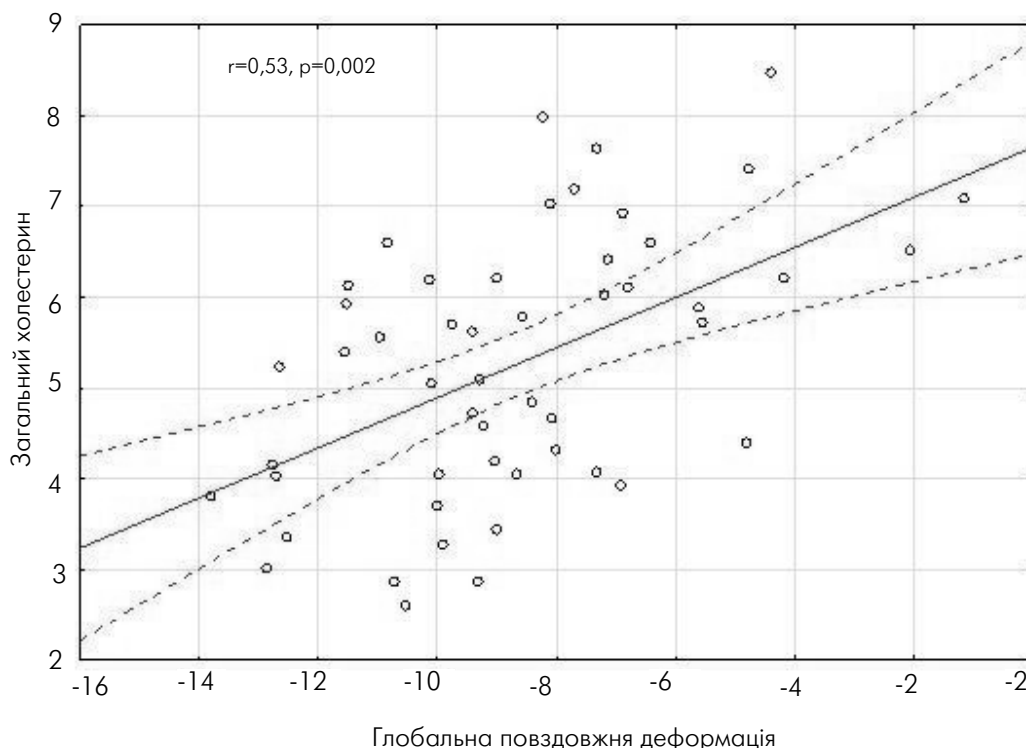


Рис. 4. Кореляційні зв'язки показника повздожньої деформації та рівня загального холестерину в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без ожиріння.

міокарда ( $p=0,007$ ) стали єдиними предикторами ізольованої діастолічної дисфункції. Тобто рівень накопичення ектопічного вісцерального жиру має прогностичне значення для розвитку раннього ремоделювання міокарда ЛШ і асоціюється з його ізольованою діастолічною дисфункцією.

## ОБГОВОРЕННЯ

Ми досліджували прогностичне значення різних факторів щодо виникнення патологічного ремоделювання ЛШ, порівнювали їх у пацієнтів з ГІМ з ожирінням та без нього. Патологічне ремоделювання оцінювали як систолічне – за зниженою ФВЛШ  $< 50\%$ , так і діастолічне – за показником  $E/e' < 13$ . Виявлено, що багатосудинне ушкодження має більше значення для розвитку ремоделювання ЛШ при ФВЛШ  $< 50\%$  незалежно від стану його діастолічної функції. Вісцеральний жир як ектопічна складова сприяє виникненню ремоделювання ЛШ, що обумовлене діастолічною дисфункцією.

Пошук доступних показників для передбачення ускладнень ГІМ дозволив зупинитися на сучасній ефективній методиці оцінки глобальної та локальної кінетики і деформації міокарда, що є незалежним від ФВЛШ прогностичним фактором. У дослідженні F. Guerra та співавторів пока-

зано, що зниження глобальної деформації незалежно асоціювалося з підвищеним ризиком імплантації кардіовертера-дефібрилятора та шлуночкової тахікардії, яка вперше виникла, в пацієнтів зі структурними порушеннями серця [9]. J.H. Liu та співавтори показали, що глобальна деформація  $> -17,9\%$  асоціювалася з серцево-судинними подіями (гострий коронарний синдром, інсульт, госпіталізація з приводу СН та серцево-судинна смерть) та набувала додаткового прогностичного значення в пацієнтів із ЦД 2-го типу без попередніх серцево-судинних подій [15]. J.J. Park та співавтори вивчали показник повздожньої деформації в 4172 пацієнтів з гострою СН. Пацієнтів розділили на три групи за ступенем зниження ФВЛШ:  $< 40\%$ ,  $40-49\%$ ,  $> 50\%$  та також класифіковані за ступенем зниження деформації: слабо –  $< 12,6\%$ , помірно  $8,1-12,5\%$ , значно –  $< 8,0\%$ . Первинну кінцеву точку оцінювали до 5 років – використовували смертність від усіх причин. Виявили, що в пацієнтів з гострою СН повздожня деформація мала більше прогностичне значення, ніж ФВЛШ [24]. Повздожня деформація зазвичай знижена також у хворих із СН зі збереженою ФВЛШ та статистично значуще корелює з кінцевим діастолічним тиском у ЛШ, що підтверджує факт передбачення діастолічної дисфункції в ранній стадії захворювання [21].

Таблиця 5

**Багатофакторний коваріаційний аналіз наявності патологічного ремоделювання лівого шлуночка в гострий період інфаркту міокарда**

| Некорегована модель   |                |    |                       |         |        |
|---|----------------|----|-----------------------|---------|--------|
|   | Сума квадратів | DF | Середній квадрат суми | F       | P      |
| Коефіцієнт B  | 30,750         | 1  | 30,750                | 1,847   | 0,182  |
| Частка жиру в організмі   | 30,649         | 1  | 30,649                | 1,841   | 0,183  |
| Частка м'язів в організмі   | 3,289          | 1  | 3,289                 | 0,198   | 0,659  |
| КДО ЛШ  | 643,482        | 1  | 643,482               | 38,661  | <0,001 |
| ЮЛП   | 154,246        | 1  | 154,246               | 9,267   | 0,004  |
| Локалізація ПМ  | 1,423          | 1  | 1,423                 | 0,0855  | 0,772  |
| Багатосудинні ураження  | 2,590          | 1  | 2,590                 | 0,156   | 0,696  |
| САТ   | 0,178          | 1  | 0,178                 | 0,0107  | 0,918  |
| ДАТ   | 16,290         | 1  | 16,290                | 0,979   | 0,329  |
| КСО ЛШ  | 1357,826       | 1  | 1357,826              | 81,580  | <0,001 |
| <b>Залежна змінна: ФВЛШ</b>   |                |    |                       |         |        |
| <b>Модель корегована за ІМТ <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup></b> |                |    |                       |         |        |
| Корегована модель   | 2964,776       | 10 | 296,478               | 27,800  | <0,001 |
| Коефіцієнт B  | 9,066          | 1  | 9,066                 | 0,850   | 0,361  |
| Частка жиру в організмі   | 5,110          | 1  | 5,110                 | 0,479   | 0,492  |
| Частка м'язів в організмі   | 8,824          | 1  | 8,824                 | 0,827   | 0,368  |
| КДО ЛШ  | 1022,770       | 1  | 1022,770              | 95,902  | <0,001 |
| ЮЛП   | 0,679          | 1  | 0,679                 | 0,0637  | 0,802  |
| Локалізація ПМ  | 81,564         | 1  | 81,564                | 7,648   | 0,008  |
| Багатосудинні ураження  | 60,501         | 1  | 60,501                | 5,673   | 0,021  |
| САТ   | 0,188          | 1  | 0,188                 | 0,0177  | 0,895  |
| ДАТ   | 2,592          | 1  | 2,592                 | 0,243   | 0,624  |
| КСО ЛШ  | 2085,353       | 1  | 2085,353              | 195,538 | <0,001 |
| <b>Залежна змінна: ізольована діастолічна дисфункція</b>              |                |    |                       |         |        |
| <b>Модель корегована за ІМТ <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup></b> |                |    |                       |         |        |
| Корегована модель   | 178,659        | 10 | 17,866                | 4,869   | <0,001 |
| Коефіцієнт B  | 15,476         | 1  | 15,476                | 4,218   | 0,047  |
| Локалізація   | 29,554         | 1  | 29,554                | 8,055   | 0,007  |
| Багатосудинні ураження  | 1,987          | 1  | 1,987                 | 0,541   | 0,466  |
| ЗХС   | 3,477          | 1  | 3,477                 | 0,948   | 0,336  |
| ХСЛПНЦ  | 6,728          | 1  | 6,728                 | 1,834   | 0,184  |
| Частка жиру в організмі   | 0,133          | 1  | 0,133                 | 0,0362  | 0,850  |
| Співвідношення жир/м'язи  | 0,512          | 1  | 0,512                 | 0,140   | 0,711  |
| Рівень накопичення вісцерального жиру                                 | 17,347         | 1  | 17,347                | 4,728   | 0,036  |
| КСО ЛШ  | 11,830         | 1  | 11,830                | 3,224   | 0,081  |

У пацієнтів з ожирінням часто спостерігається саркопенія, тобто зниження вмісту м'язової тканини – частково її заміщає жирова. Для саркопенії характерна низька маса м'язів поряд зі зниженою функцією. Її досліджують за допомогою біоімпульсного аналізу, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії, рентгенівської абсорбціометрії, які не завжди доступні та дорогі. Дослідницька команда на чолі з H.S. Lee запропонувала використовувати індекс саркопенії, який визначають за співвідношенням креатиніну сироватки та цистатину С. Виявилося, що індекс саркопенії асоціювався із серцево-судинною та не серцево-судинною смертю в пацієнтів похилого віку [14]. У нашому дослідженні ми створили спробу вивчити показник відношення «відсоток жиру в організмі/м'язи», але прогностичної значущості він не мав.

S.R. Das та співавтори вивчали вплив екстремального ожиріння ( $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ ) на серцево-судинні події після ГІМ з елевациєю сегмента ST. Виявилося, що всі пацієнти з ожирінням були більш молодого віку, атеросклеротичний процес у них був не таким вираженим, як у інших, вони мали кращу систолічну функцію ЛШ. Але незважаючи на ці переваги, екстремальне ожиріння асоціювалося зі збільшенням внутрішньогоспітальної смертності [7].

C.J. Lavie та співавтори показали, що підвищення  $IMT$  хоча б на одну одиницю збільшує ризик ішемічного та геморагічного інсультів на 4 % та 6 % відповідно [13]. S.J. Park та співавтори вивчали значення розподілу жиру для виникнення серцево-судинних подій після ЧКВ з використанням стентів з лікарським покриттям. Для дослідження використовували рентгенівську абсорбціометрію. Обчислювали відношення частки жиру тулуба/загальний вміст жиру та використовували цей показник в якості прогностичного: виявилося, що підвищений розподіл жиру в тулубі асоціювався з несприятливими подіями та був більш клінічно значущим, ніж  $IMT$  [25].

T. Terada та співавтори вивчали частоту проведення аортокоронарного шунтування або ЧКВ майже в 57 тис. пацієнтів з ожирінням та ЦД. Показано, що загальне застосування методів реvascularизації було вищим у пацієнтів з підвищеною масою тіла (а саме при ожирінні I та II ступенів), і водночас було нижчим у групі з ожирінням III ступеня порівняно з тими, в кого спостерігався нормальний  $IMT$ . У підгрупах з коронарною анатомією з високим ризиком та ЦД у хворих з ожирінням усіх ступенів частіше проводили ЧКВ, ніж у пацієнтів з нормальним  $IMT$  [31].

S. Biswas та співавтори досліджували віддалені події після ЧКВ у 25 414 пацієнтів з екстремаль-

ним ожирінням протягом 4,4 року. Пацієнти з екстремальним ожирінням ( $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ ) були молодшими, в них була більша частота ЦД. Після корекції за віком та коморбідністю виявили, що парадокс ожиріння все ще спостерігається у клінічній практиці – підвищення  $IMT$  до  $35 \text{ кг/м}^2$  асоціювалося зі зниженням смертності після ЧКВ, однак цей ефект не спостерігався в пацієнтів з екстремальним ожирінням [4]. J.R. Medina-Inojosa та співавтори вивчали прогноз 717 пацієнтів, які потребували серцевої реабілітації після коронарних подій. Як прогностичний чинник використовували частку жиру в організмі. Висунуто гіпотезу, що збільшення частки жиру має вищий ризик для великих серцево-судинних подій, та fat-free mass асоціюється з кращим прогнозом. Виявили, що в пацієнтів з ішемічною хворобою серця не існує парадоксу ожиріння у випадку, коли в якості критерію ожиріння використовують оцінку частки жиру замість  $IMT$ . Цей показник асоціюється з більшим ризиком великих серцево-судинних подій, у той час як показник fat-free mass асоціювався з нижчим ризиком.  $IMT$  не асоціювався з ризиком великих серцево-судинних подій [19]. E. Okun та співавтори у своєму дослідженні поставили за мету визначити, чи існують асоціації між ожирінням та силою м'язів у пацієнтів з ГІМ. Виявили, що в пацієнтів з ГІМ спостерігалися нижчі показники вмісту загального жиру, маси м'язів, базального метаболічного співвідношення, сили захвату, але вищі показники вмісту вісцерального жиру порівняно з контрольною групою без ГІМ. Мультиваріантний регресійний аналіз продемонстрував, що збільшення вмісту вісцерального жиру та зниження сили компресії були незалежними предикторами перебігу ГІМ [22].

Аналіз джерел літератури показав різноманітність показників, використовуваних як предиктори несприятливих подій. Виявлено, що немає однозначних підходів щодо прогнозування. У цьому контексті рівень накопичення вісцеральної жирової тканини має незалежну предикторну цінність щодо визначення ризику несприятливого перебігу ГІМ на ранньому етапі формування післяінфарктного ремоделювання поряд з такими відомими чинниками, як локалізація ГІМ та багатосудинне ураження.

## ВИСНОВКИ

1. Ожиріння при інфаркті міокарда є незалежним предиктором розвитку післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка незалежно від локалізації інфаркту міокарда та наявності багатосудинного ушкодження.



2. Післяінфарктне ремоделювання у вигляді ізольованої діастолічної дисфункції у хворих з гострим інфарктом міокарда після успішного черезшкірного коронарного втручання асоціювалося з акумуляцією вісцерального жиру, локалізацією інфаркту міокарда, ураженням коронарних артерій та рівнем загального холестерину.

*Конфлікту інтересів немає.*

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

## Література

1. 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.– С. 7–17. doi: 10.31928/1608-635X-2021.1.717.
2. Alpert M.A., Karthikeyan K., Abdullah O. et al. Obesity and cardiac remodeling in adults: mechanisms and clinical implications // Prog. Cardiovasc. Dis.– 2018.– Vol. 61 (Issue 2).– P. 114–123. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.012.
3. Bagi Z., Broskova Z., Feher A. Obesity and coronary microvascular disease – implications for adipose tissue-mediated remote inflammatory response // Curr. Vasc. Pharmacol.– 2014.– Vol. 12 (Issue 3).– P. 453–461. doi: 10.2174/1570161112666140423221843.
4. Biswas S., Andrianopolis N., Dinh D. et al. Association of body mass index and extreme obesity with long-term outcomes following percutaneous coronary intervention // J. Am. Heart Assoc.– 2019.– Vol. 8 (Issue 21).– P. 1–29. doi: 10.1161/JAHA.119.012860.
5. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care.– 2020.– Vol. 43 (Issue 2).– P. 487–493. doi: 10.2337/dci19-0066.
6. Csige I., Ujvárosy D., Szabó Z. et al. The impact of obesity on the cardiovascular system // J. Diabetes Research.– 2018.– Vol. 3.– P. 1–12. doi: 10.1155/2018/3407306.
7. Das S.R., Alexander K.P., Chen A.Y. et al. Impact of body weight and extreme obesity on the presentation, treatment, and in-hospital outcomes of 50,149 patients with ST-Segment elevation myocardial infarction results from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) // J. Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 58 (Issue 25).– P. 2642–2650. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.030.
8. Dhoot J., Tariq S., Erande A. et al. Effect of morbid obesity on in-hospital mortality and coronary revascularization outcomes after acute myocardial infarction in the United States // Am. J. Cardiol.– 2013.– Vol. 111 (Issue 8).– P. 1104–1110. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.033.
9. Guerra F., Malagoli A., Contadini D. et al. Global Longitudinal Strain as a Predictor of First and Subsequent Arrhythmic Events in Remotely Monitored ICD Patients With Structural Heart Disease // JACC Cardiovasc. Imaging.– 2020.– Vol. 1 (Issue 1).– P. 1–9. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.020.
10. Hastie C.E., Padmanabhan S., Slack R. et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 2.– P. 222–226. doi: 10.1093/eurheartj/ehp317.
11. 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 (Issue 2).– P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
12. Komiyama H., Takano M., Hata N. et al. Neoatherosclerosis: Coronary stents seal atherosclerotic lesions but result in making a new problem of atherosclerosis // World J. Cardiol.– 2015.– Vol. 7 (Issue 11).– P. 776–783. doi: 10.4330/wjcv.v7.i11.776.
13. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 53 (Issue 21).– P. 1925–1932. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
14. Lee H.S., Park K.W., Kang J. et al. Sarcopenia index as a predictor of clinical outcomes in older patients with coronary artery disease // J. Clin. Med.– 2020.– Vol. 27, 9 (10).– P. 3121. doi: 10.3390/jcm9103121.
15. Liu J.H., Chen Y., Yuen M. et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus // Cardiovasc. Diabetol.– 2016.– Vol. 15 (Issue 22). doi: 10.1186/s12933-016-0333-5.
16. Ma W.Q., Sun X.J., Wang Y. et al. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis // Obes. Rev.– 2018.– Vol. 19 (Issue 9).– P. 1236–1247. doi: 10.1111/obr.12713.
17. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (Issue 1).– P. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
18. Maddox T.M., Januzzi J.L., Allen L.A. et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for

- Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *JACC*.– 2021.– Vol. 77 (Issue 6).– P. 772–810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
19. Medina-Inojosa J.R., Somers V.K., Thomas R.J. et al. Association between adiposity and lean mass with long-term cardiovascular events in patients with coronary artery disease: no paradox // *J. Am. Heart Assoc.*– 2018.– Vol. 7 (Issue 10). doi: 10.1161/JAHA.117.007505.
  20. Mehta L., Devlin W., McCullough P.A. et al. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99 (Issue 7).– P. 906–910. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.038.
  21. 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 (Issue 4).– P. 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
  22. Okuan E., Ayca B., Varol S. Increased visceral fat and lower muscle strength associated with acute myocardial infarction // *Atherosclerosis*.– 2016.– Vol. 252.– P. e1–e196.
  23. Oliveira A., Ramos E., Lopes C. et al. Self-reporting weight and height: misclassification effect on the risk estimates for acute myocardial infarction // *Eur. J. Public. Health*.– 2009.– Vol. 19.– P. 548–553.
  24. Park J.J., Park J.B., Park J.H. et al. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure // *JACC*.– 2018.– Vol. 71 (Issue 18).– P. 1947–1957. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.064.
  25. Park S.J., Lim H.S., Sheen S.S. et al. Impact of body fat distribution on long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation // *PLoS One*.– 2018.– Vol. 13 (Issue 5). doi: 10.1371/journal.pone.0197991.
  26. Petyunina O.V., Kopytsya M.P., Berezin A.E. Macrophage inhibitory factor predicted late cardiac remodeling in acute myocardial infarction patients underwent successful percutaneous coronary intervention // *La Prensa Medica Argentina*.– 2019.– Vol. 105 (Issue 5).– P. 160–169.
  27. Schargrodsky H., Rozlosnik J., Ciruzzi M. et al. Body weight and nonfatal myocardial infarction in a case-control study from Argentina // *Soz. Praventivmed.*– 1994.– Vol. 39 (Issue 3).– P. 126–133. doi: 10.1007/BF01299656.
  28. Sekiguchi M., Muramatsu T., Kishi K. et al. Occlusion patterns, strategies and procedural outcomes of percutaneous coronary intervention for in-stent chronic total occlusion // *EuroIntervention*.– 2021.– Vol. 17 (Issue 8).– P. 631–638. doi: 10.4244/EIJ-D-20-01151.
  29. Sever M.Ş., Jager K.J., Vanholder R. et al. A roadmap for optimizing chronic kidney disease patient care and patient-oriented research in the Eastern European nephrology community // *Clin. Kidney J.*– 2021.– Vol. 14 (Issue 1).– P. 23–35. doi: 10.1093/ckj/sfaa218.
  30. Sorop O., Olver T. D., van de Wouw J. et al. The microcirculation: a key player in obesity-associated cardiovascular disease // *Cardiovasc. Research*.– 2017.– Vol. 113 (Issue 9).– P. 1035–1045. doi: 10.1093/cvr/cvx093.
  31. Terada T., Johnson J.A., Norris C. et al. Body mass index is associated with differential rates of coronary revascularization following cardiac catheterization // *Can. J. Cardiology*.– 2017.– Vol. 33 (Issue 6).– P. 822–829. doi: 10.1016/j.cja.2016.12.016.
  32. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (Issue 33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
  33. Wolk R., Berger P., Lennon R.J. et al. Body mass index a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease // *Circulation*.– 2003.– Vol. 108.– P. 2206–2211.
  34. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // *JAMA*.– 2013.– Vol. 310 (Issue 20).– P. 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
  35. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*.– 2004.– Vol. 364 (Issue 9438).– P. 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
  36. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet*.– 2005.– Vol. 366.– P. 1640–1649.
  37. Zhu J., Su X., Li G. et al. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis // *Arch. Med. Sci.*– 2014.– Vol. 10 (Issue 5).– P. 855–862. doi: 10.5114/aoms.2014.46206.

## Предикторная ценность ожирения у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

О.В. Петюніна, Н.П. Копица, А.В. Кобец

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

**Цель работы** – определить предикторы патологического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у пациентов после острого инфаркта миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST при наличии ожирения.

**Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включили 111 больных из обследованных 202 пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в течение периода с января 2018 г. до февраля 2021 г. У всех 111 пациентов удалось достичь восстановления кровотока на уровне ТІМІ-3. Раннее кардиальное постинфарктное патологическое ремоделирование ЛЖ определяли по фракции выброса левого желудочка (ФВЛШ) < 50 % и/или отношению  $E/e' \geq 13$ ; диастолическую дисфункцию ЛЖ определяли как ФВЛШ  $\geq 50$  % и/или  $E/e' < 13$ . Эхокардиографию осуществляли в течение стационарного этапа лечения пациента. Также определяли

массу тела, содержание жира, коэффициент висцерального жира, содержание скелетных мышц, суточный метаболизм, индекс массы тела (ИМТ).

**Результаты и обсуждение.** Пациенты были разделены на две группы – 49 больных с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и 62 – без ожирения (ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>). У пациентов с ОИМ исследовано прогностическое значение различных факторов для возникновения патологического ремоделирования ЛЖ в зависимости от наличия ожирения. Патологическое ремоделирование оценивали как систолическое – по сниженной ФВЛЖ  $< 50$  %, так и диастолическое – по показателю  $E/e' < 13$ . Выявлено, что многососудистое повреждение имеет большее значение для развития ремоделирования ЛЖ при ФВЛЖ  $< 50$  % независимо от состояния его диастолической функции. Висцеральный жир как эктопическая составляющая способствует возникновению ремоделирования ЛЖ, что обусловлено диастолической дисфункцией.

**Вывод.** Предикторное значение уровня накопления эктопического висцерального жира имеет значение для прогнозирования раннего ремоделирования, которое ассоциировано с изолированной диастолической дисфункцией у больных с ОИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, абдоминальное ожирение, ремоделирование миокарда левого желудочка, прогноз.

### The prognostic value of obesity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya, A.V. Kobets

L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

**The aim** – to determine predictors of pathological left ventricular (LV) remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) with obesity.

**Materials and methods.** Retrospective cohort study was performed. 111 patients that were hospitalized in the intensive care unit from January 2018 to February 2021 were involved to the study. TIMI-3 flow was restored in all 111 patients. Early cardiac postinfarction pathological remodeling was defined as left ventricular ejection fraction (LVEF)  $< 50$  % and/or  $E/e' \geq 13$ ; LV diastolic dysfunction was defined as LVEF  $\geq 50$  % and/or  $E/e' < 13$  units. Echocardiography was performed during hospitalization. Also there were determine weight, fat content, visceral fat ratio, skeletal muscle content, daily metabolism, body mass index (BMI).

**Results and discussion.** Patients were divided into two subgroups – 49 patients with obesity (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) and 62 – without obesity (BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>). The prognostic value of various factors for pathological remodeling of left ventricle (LV) was studied in patients with STEMI with and without obesity. Pathological remodeling was assessed as systolic – with reduced LVEF  $< 50$  %, and diastolic – with  $E/e' < 13$ . It was found that multivascular injury is more important for the development of LV remodeling in patients with LVEF  $< 50$  % regardless of diastolic function. Visceral fat leads to LV remodeling due to diastolic dysfunction.

**Conclusion.** The predictor value of visceral fat is important for predicting early remodeling associated with isolated diastolic dysfunction in patients with STEMI.

**Key words:** ST-segment elevation myocardial infarction, abdominal obesity, left ventricular myocardial remodeling, prognosis.

УДК 616.123-005.6+616.131-005.7-036.11:615.273.55  
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.6.2027>

## Тромбоз правого передсердя при гострій масивній легеневій емболії: клінічний випадок ефективного тромболісису альтеплазою пацієнта з нестабільною гемодинамікою

М.В. Кучерява, А.П. Федорчук, Г.Б. Маньковський,  
С.О. Кузьменко, Н.М. Руденко

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

У статті наведено клінічний випадок лікування хворої з гострою масивною легеневою емболією. Пацієнтку віком 70 років в ургентному порядку госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії зі скаргами на раптовий біль за грудниною, що виник уперше, виражену задишку та два епізоди синкопе за останні 4 години. При госпіталізації частота скорочень серця становила 131 за 1 хв, артеріальний тиск – 80/50 мм рт., SpO<sub>2</sub> – 88 %, PO<sub>2</sub> – 76 мм рт. ст. Ехокардіографічно виявлено дилатовані праве передсердя та правий шлуночок, гіперехогенне «флотуюче» утворення в правому передсерді; спостерігалися помірна трикуспідальна регургітація та виражена легенева гіпертензія із систолічним тиском у легеневій артерії ~63 мм рт. ст. і збереженою систолічною функцією лівого шлуночка; нижня порожниста вена 20 мм, на вдиху не спадалася. Ургентно у зв'язку з нестабільною гемодинамікою пацієнтці було вирішено провести тромболісис. Хворій було розпочато введення альтеплази за прискореною схемою: 10 мг тканинного активатора плазміногену як внутрішньовенний болюс протягом 1 хв введення, надалі – внутрішньовенна інфузія альтеплази 90 мг протягом наступних 2 год до досягнення максимальної загальної дози 100 мг. Через 3 год після проведеної тромболітичної терапії гемодинамічні показники пацієнтки мали позитивну динаміку: артеріальний тиск – 125/80 мм рт. ст., частота скорочень серця – 76 за 1 хв, SaO<sub>2</sub> – 98 %, PO<sub>2</sub> – 90 мм рт. ст. За даними транссторакальної ехокардіографії – відсутність тромбу в правому передсерді та правому шлуночку, а також невелика трикуспідальна регургітація з невеликою легеневою гіпертензією (систолічний тиск у правому шлуночку – 36 мм рт. ст.). Наведений клінічний випадок демонструє тромболісис альтеплазою як «терапію порятунку» та достатньо ефективний вибір лікування пацієнтів з нестабільною гемодинамікою, гострою масивною легеневою емболією, ускладненою тромбозом правого передсердя та/або правого шлуночка і наявною високою легеневою гіпертензією.

**Ключові слова:** венозна тромбоемболія, легенева емболія, гостра масивна тромбоемболія легеневої артерії, флотуючий тромб у правому передсерді, тромболісис, альтеплаза.

**П**роблема тромбоемболічних ускладнень в сучасному світі залишається досить актуальною для сучасної медицини. Її значущість особливо зросла під час пандемії COVID-19. Останні дані свідчать, що в госпіталізованих хворих з SARS-CoV2 ймовірність розвитку венозної тромбоемболії перевищує 10–12 %. Тому дослідження

та праці, присвячені веденню пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) на сьогодні досить своєчасні та значущі. Венозна тромбоемболія охоплює тромбоз глибоких вен і легеневу емболію. Це третя за поширеністю серцево-судинна хвороба із щорічною захворюваністю 100–200 на 100 000 осіб [2]. У цілому, легенева емболія – одна

Кучерява Марія В'ячеславівна, лікар-кардіолог відділення екстреної рентгенхірургічної допомоги, мол. наук. співр.  
E-mail: docmed111@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 6 жовтня 2021 р.

© М.В. Кучерява, А.П. Федорчук, Г.Б. Маньковський, С.О. Кузьменко, Н.М. Руденко, 2021

з головних причин смертності, захворюваності та госпіталізації в Європі. Як показано на основі епідеміологічної моделі, більше 317 000 смертей було пов'язано з венозною тромбоемболією в 6 країнах Європейського Союзу (із загальним населенням 454,4 млн) у 2004 р. [2]. Серед цих випадків 34 % – із раптовою смертю, а в 59 % випадків смерть настала від легеневої емболії, яку було діагностовано лише при патоморфологічному дослідженні; та тільки у 7 % померлих у ранній термін за життя було встановлено діагноз легеневої емболії [2]. У США глибокий венозний тромбоз та легенева емболія пов'язані приблизно з 250 000 госпіталізацій щороку. Внаслідок легеневої емболії щорічно помирають у середньому 50 000 людей, 70 % з яких – протягом першої години від початку симптомів захворювання [2].

У статті представлено клінічний випадок лікування пацієнта з ТЕЛА високого ризику. Перебіг розвитку захворювання ускладнився наявністю масивних тромботичних утворень у правих камерах серця. Цікавість цього клінічного випадку полягає в тому, що хоча, за даними літератури, тромби в правих відділах серця визначаються у 5–8 % пацієнтів, на практиці це достатньо рідкісна знахідка. Пацієнти з механічними імплантованими пристроями, такими як механічні клапани, електрокардіостимулятори (електрод у правих камерах серця), оклюдери та центральні венозні катетери, більш схильні до розвитку тромбів у правому передсерді. Наявність тромботичних мас у правих відділах серця при ТЕЛА погіршує прогноз пацієнтів та, в більшості випадків, є показанням для проведення тромболітичної терапії.

ТЕЛА високого ризику часто ускладнюється гіпотензією та шоком, які призводять до смерті, що перевищує 50 % усіх випадків [4]. Пацієнти з тромбозом правих відділів серця переважно отримують лікування у вигляді тромболітичної терапії, порівняно з антикоагулянтною, що веде до зниження смертності на 30 % [4]. Тромболітична терапія поліпшує такі гемодинамічні параметри, як легеневий кровоплин та перфузія легень. Стрептокіназа, урокіназа та рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (альтеплаза) є тромболітичними засобами, дозволеними для лікування легеневої емболії, при цьому альтеплаза чітко визначається як препарат, показаний для гострої масивної легеневої емболії [4].

ТЕЛА, легенева емболія – це оклюзія основного стовбура або гілок легеневої артерії частинами тромбу, які зазвичай формуються у венах великого кола кровообігу чи порожнинах правих відділів серця і переносяться в мале коло кровообігу із плином крові. Незважаючи на досягнення фармакології та інтенсивної терапії, летальність унаслідок

виникнення ТЕЛА навіть у клініках розвинених країн з кожним роком зростає [2].

До основних виявів венозної тромбоемболії належить тромбоз глибоких вен. Фактори ризику, що призводять до тромбозу глибоких вен, такі: стан після хірургічних втручань, тривала іммобілізація, прийом комбінованих оральних контрацептивів, наявність злоякісних новоутворень, вагітність і пологи.

До візуальних досліджень, які допомагають у діагностиці легеневої емболії, належать: 1) комп'ютерна томографічна (КТ) ангіографія (мультидетекторна КТ-ангіографія рекомендована стандартом діагностики легеневої емболії); 2) ехокардіографія (дає змогу запідозрити наявність високої легеневої гіпертензії, наявність тромботичних мас у легеневій артерії та правих відділах серця); 3) легенева ангіографія (стандарт критерію для діагностики легеневої емболії, коли мультидетекторна КТ-ангіографія недоступна); 4) рентгенографія грудної клітки; 5) ЕКГ (найчастішими відхиленнями є тахікардія та неспецифічні відхилення хвилі ST-T, наявність Q у III відведенні та глибокого зубця S у I відведенні).

Особливу загрозу для життя та його якості для пацієнта становить легенева емболія високого ризику, яка являє собою обструкцію легеневого стовбура, що перевищує 50 % площі його поперечного перерізу, викликаючи гостру серцево-легеневу недостатність унаслідок перевантаження правого шлуночка. Повне вилучення легеневого кровотоку визначається за умови обтурації 80 % діаметра легеневої артерії тромботичними згустками.

Флотуючі тромби в правих камерах серця спостерігаються у 4–18 % пацієнтів із гострою легеневою емболією високого ризику. Незважаючи на їх часте виникнення, в пацієнтів з легеневою емболією вони зазвичай діагностуються недостатньою мірою [3].

Морфологічно тромби правого серця поділяють на два типи: А і В. Тромби типу А мають черв'якоподібну, видовжену форму, надзвичайно рухливі та в основному являють собою периферичні венозні згустки, які транзиторно потрапляють у праві відділи серця. Тромби типу В менш рухливі, пристінкові, мають широке прикріплення до стінок правого шлуночка [6].

Наявність тромбів при легеневій емболії прогнозує гірший прогноз, з вищим рівнем смертності. Це підкреслює важливість діагностики таких тромбів. Тромби можна легко прийняти за інші фізіологічні або патологічні структури в правій частині серця. Їх слід відрізняти від вроджених структур, таких як сітка Хіарі, Євстахієві заслінки, Тебезійські клапани, аневризми міжпередсердної перегородки або набуті вади серця, такі як міксоми [3].

Остаточний діагноз ТЕЛА виставляється на підставі візуальних досліджень (вентиляційно-перфузійне сканування, контрастна легенева ангіографія, КТ-ангіографія та ехокардіографія) [6].

Антикоагулянтна терапія та тромболітична терапія – основні методи лікування легеневої емболії високого ризику. Проте є випадки, коли розглядається хірургічна тромбектомія.

Теоретичні переваги тромболізу численні: він прискорює лізис тромбу та, як наслідок, реперфузію легенів, зменшує легеневу гіпертензію, поліпшує функцію правого шлуночка. Крім того, за допомогою тромболітичної терапії може розчинитися згусток одночасно в трьох місцях: при внутрішньосерцевому тромбозі, легеневій емболії та венозному тромбозі.

Тромболізис має переваги щодо ризику смертності, якщо порівнювати його з антикоагулянтною терапією та хірургічною тромбемболектомією, у випадках тромбозу правих відділів серця. При легеневій емболії в пацієнтів, які мали тромбоз правих відділів серця, тромболізис зумовлював вищий рівень виживання ( $p < 0,05$ ) порівняно з антикоагулянтною терапією та хірургічним лікуванням [1].

У наведеному клінічному випадку основним завданням було стабілізувати стан пацієнта та оцінити якість і ефективність тромболітичної терапії при гострій масивній легеневій емболії, ускладненій флотуючим тромбом у правому передсерді.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка віком 70 років в ургентному порядку була госпіталізована до відділення інтенсивної терапії зі скаргами на раптовий біль за грудниною, що виник уперше, виражену задишку та два епізоди синкопе за останні 4 год. Біль у грудях був інтенсивніший при глибокому диханні. Пацієнтка займала вимушене положення (ортопное), тримаючись руками за край ліжка. Візуально відзначено ціаноз носо-губного трикутника та шиї із переходом на грудну клітку, набухання яремних вен, холодний липкий піт на обличчі. Анамнестично: пацієнтка отримала перелом стегнової кістки зліва та весь останній місяць була іммобілізована. Після зняття гіпсової пов'язки відчула односторонній різкий біль, почервоніння, набряк лівої гомілки, через три дні почали наростати вищевказані симптоми.

При госпіталізації хворої частота скорочень серця становила 131 за 1 хв, артеріальний тиск – 80/50 мм рт. ст.,  $SpO_2$  – 88 %,  $PO_2$  (артеріальної крові) – 76 мм рт. ст., частота дихальних рухів – 34 за 1 хв. Рівень D-димера становив 7 мкг/мл (при нормі до 0,5 мкг/мл), тропоніну I – 1,29 нг/мл (високий ризик – 0,11–0,60). На ЕКГ було зареєстровано синусову тахікардію (швидкість 131 за 1 хв), повну блокаду правої ніжки пучка Гіса, ознаки перевантаження правого шлуночка – синдром Мак-Джина – Уайта (глибокий зубець S у відведенні I та глибокий зубець Q із негативним T у III відведенні).

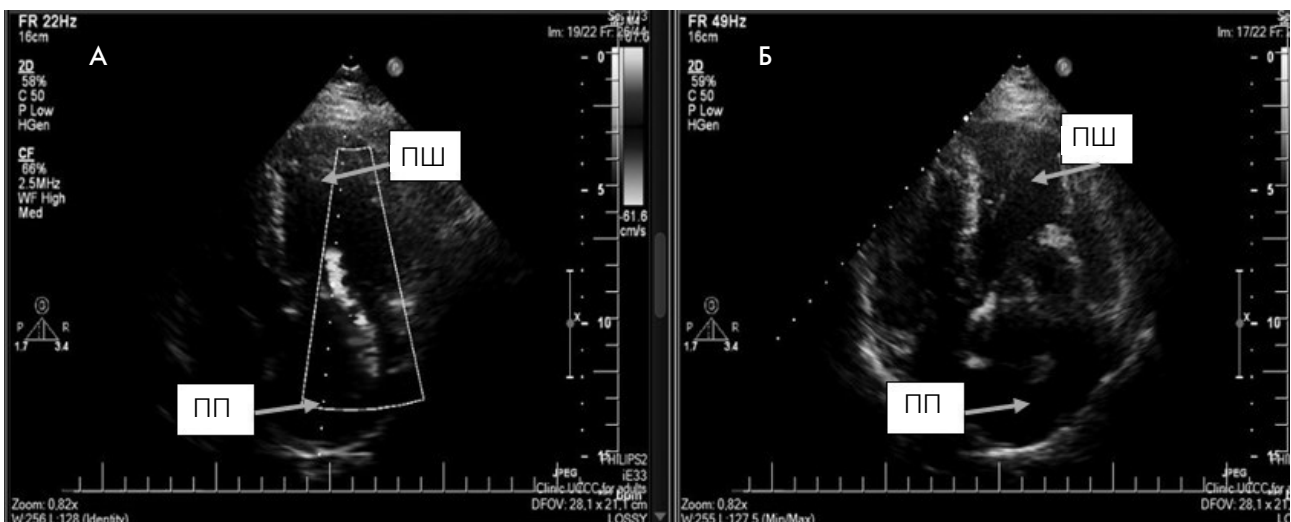


Рис. 1. Трансторакальна ехокардіографія, апікальна 4-камерна позиція. А – помірна трикуспідальна регургітація, дилатація правого шлуночка (ПШ) та правого передсердя (ПП); Б – візуалізовано гіперехогенне утворення в правому передсерді, що у фазу діастолі пролабує у правий шлуночок.

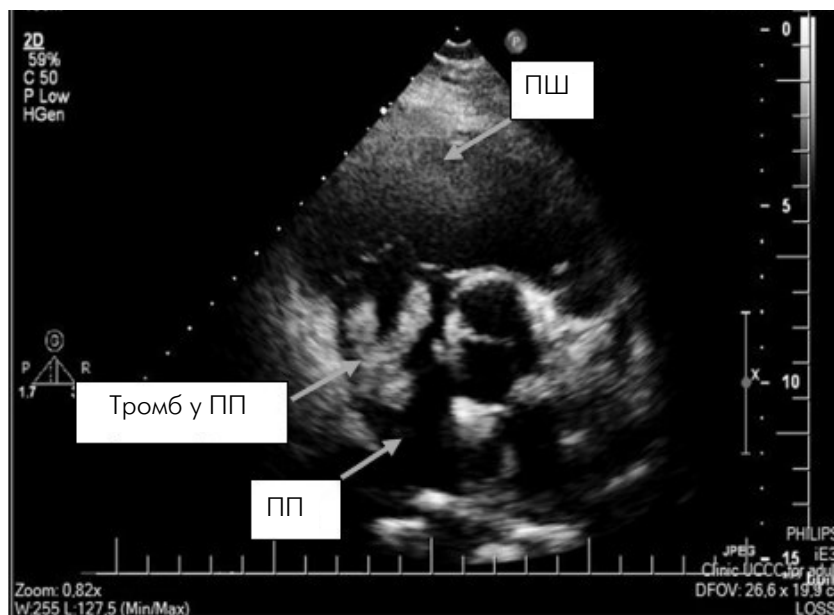


Рис. 2. Трансторакальна ехокардіографія, парастернальна позиція по короткій осі. Візуалізовано «черв'якоподібне» гіперехогенне утворення в правому передсерді.

Ехокардіографічно виявлено дилатовані праве передсердя та правий шлуночок, гіперехогенне «флотуюче» утворення (тромб?) у правому передсерді (рис. 1); спостерігалися помірна трикуспідальна регургітація (рис. 2) та виражена легенева гіпертензія із систолічним тиском у легеневій артерії ~63 мм рт. ст. і нормальною систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду 55 %); нижня порожниста вена 20 мм, на вдиху не спадалася (рис. 3).

В екстреному порядку була проведена рентгенографія легень у прямій проекції. Рентгенологіч-

но: синуси легень вільні, тінь серця розширена вправо, посилений легеневий малюнок, особливо корінь легень (рис. 4). Кардіоторакальний індекс (КТІ) – 56 % (збільшення II ступеня).

Також у стаціонарі при госпіталізації пацієнтці було проведено УЗД-доплерографію вен нижніх кінцівок. Виявлено гіперехогенні пристінкові утворення (тромби) у підколінній вені зліва. При компресійній ультрасонографії вена не спадалася.

Командою анестезіологів, кардіологів та кардіохірургів було вирішено подальшу тактику лікування на користь ургентного проведення тромбо-

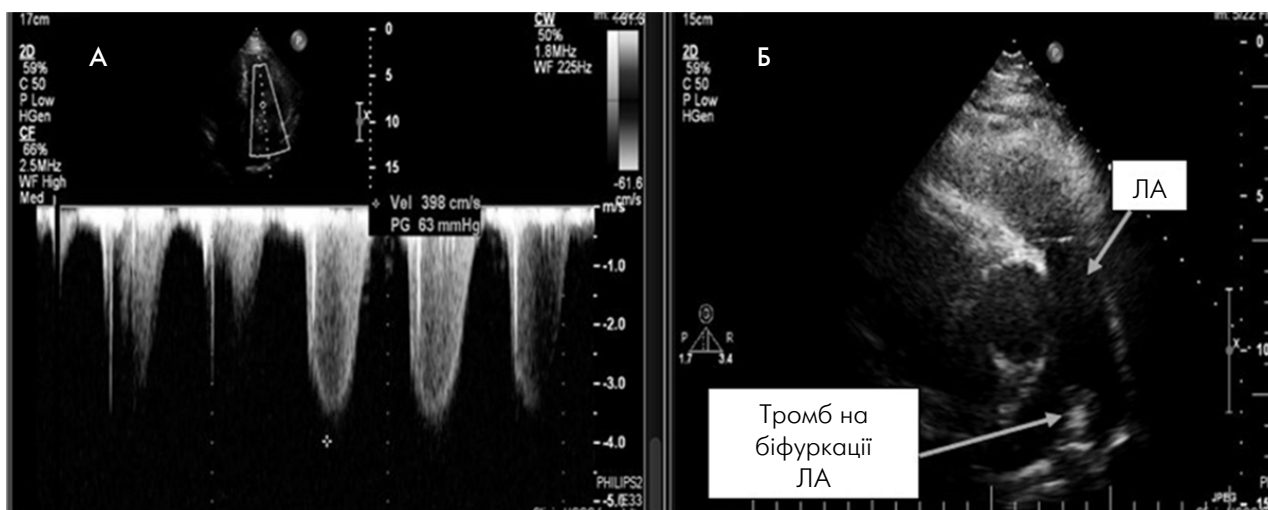


Рис. 3. Трансторакальна ехокардіографія пацієнтки при госпіталізації: А – тиск у легеневій артерії (ЛА) – 63 мм рт. ст.; Б – парастернальна позиція по короткій осі – гіперехогенне утворення розміром 1×1,3 см, розташоване на біфуркації ЛА.

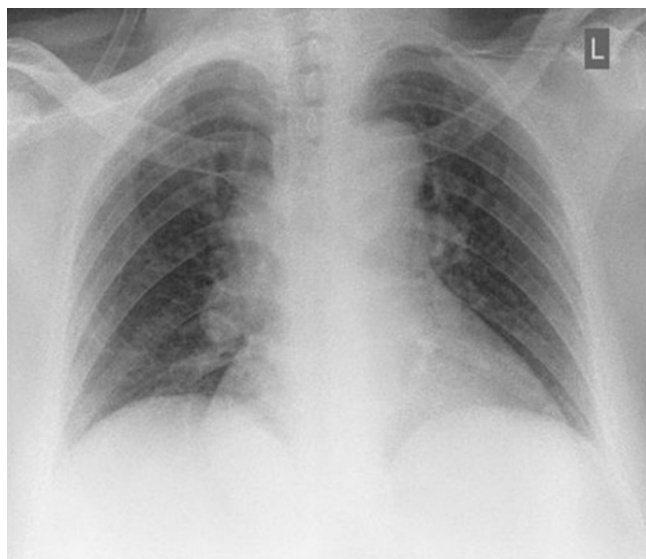


Рис. 4. Рентгенограма пацієнтки при госпіталізації (пряма проекція).

літичної терапії у зв'язку з нестабільною гемодинамікою пацієнтки. В екстреному порядку хворій було розпочато проведення тромболітичної терапії альтеплазою за прискореною схемою рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2019 р.: 10 мг тканинного активатора плазміногену, як внутрішньовенний болюс протягом 1 хв введення, далі – внутрішньовенна інфузія альтеплази 90 мг протягом наступних 2 год до досягнення максимальної загальної дози 100 мг.

Через 3 год після проведеної тромболітичної терапії – дихання пацієнтки вільне, без залучення додаткових м'язів (міжреберних та м'язів живота), потік кисню у назальних канюлях до

6 л. Гемодинамічні показники пацієнтки мали позитивну динаміку: артеріальний тиск – 125/80 мм рт. ст., частота скорочень серця – 76 за 1 хв, SaO<sub>2</sub> – 98 %, PO<sub>2</sub> (артеріальної крові) – 90 мм рт. ст. Повну блокаду правої ніжки пучка Гіса не було зареєстровано (QRS 0,10 с). За результатами трансторакальної ехокардіографії (рис. 5, 6) – відсутність тромбу типу А у правому передсерді та правому шлуночку, а також невелика регургітація тристулкового клапана, із незначною легеневою гіпертензією (тиск у легеневій артерії – 36 мм рт. ст.).

У плановому порядку на наступний день після проведеної тромболітичної терапії пацієнтці було

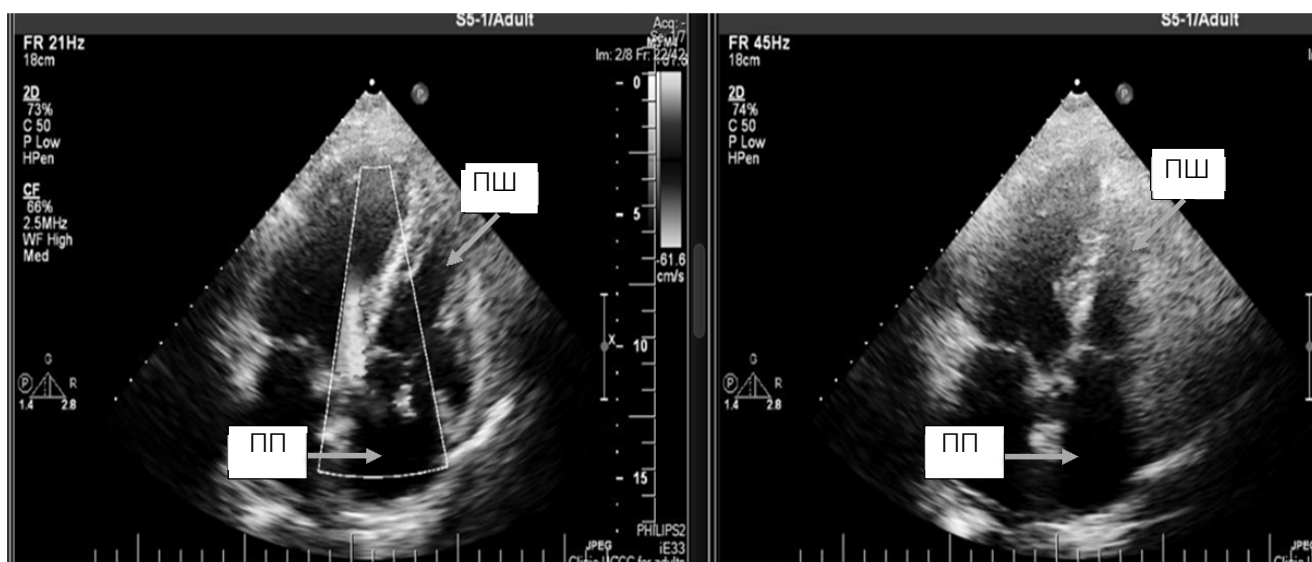


Рис. 5. Трансторакальна ехокардіографія, апікальна 4-камерна позиція. Виявлено невелику регургітацію тристулкового клапана.



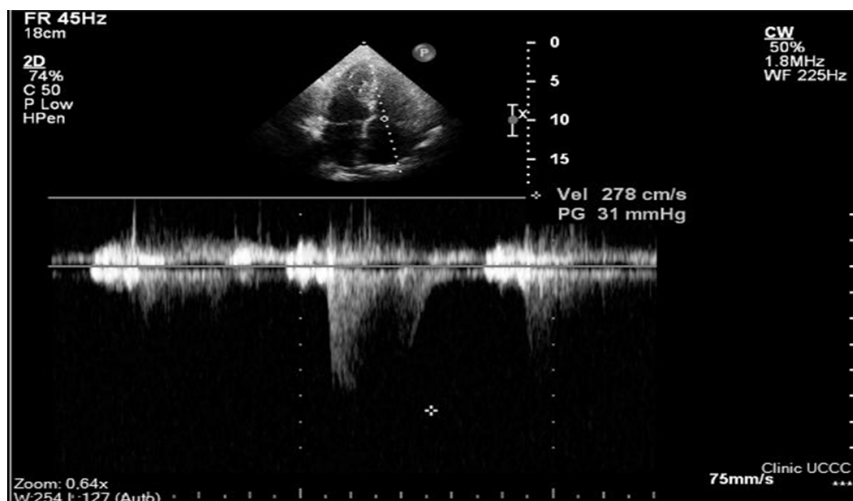


Рис. 6. Трансторакальна ехокардіографія пацієнтки після проведеного тромболізу альтиплазою. Тиск у ЛА – 36 мм рт. ст.

виконано рентгенографію органів грудної клітки у прямій проекції. Виявлено вільні синуси, тінь серця зміщена дещо вправо, зменшена інтенсивність візуалізації кореня легень та легеневого малюнка (рис. 7).

Оскільки під час та після тромболізу епізодів кровотечі у хворой не було, їй було розпочато внутрішньовенне введення нефракціонованого гепарину в дозі 10 Од/кг за годину протягом 5 днів (із досягненням цільового рівня активованого часткового тромбoplastинового часу 75 с) із подальшим переходом на пероральний прийом варфарину, титрованим до терапевтичного міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0–3,0 (у цьому випадку пацієнтці було запропо-

новано прийом варфарину або пероральних антикоагулянтів на вибір, наголошуючи на тому, що пероральні антикоагулянти зумовлюють нижчий ризик розвитку кровотеч та не потребують контролю МНВ кожні 2 тижні). З огляду на обтяжені соціальні обставини пацієнтка обрала варфарин.

При виписуванні пацієнтці було призначено: варфарин 5 мг щодня, під контролем рівня МНВ щотижня, протягом 3 місяців та використання панчіх із компресійним трикотажем при активізації. Рекомендовано провести КТ-ангіографію органів грудної клітки одразу при виписуванні та через 1 місяць після проведеної тромболітичної терапії, консультацію судинного хірурга та УЗД-доплерографію судин нижніх кінцівок. Аби запе-



Рис. 7. Рентгенограма пацієнтки після проведеного тромболізу (пряма проекція). КТІ – 48 % (норма).

речити можливі супутні захворювання системи коагуляції, пацієнтці було надано рекомендації щодо визначення рівня протеїну С і S, антиядерних антитіл, антикардіоліпінових антитіл та рівня гомоцистеїну в сироватці крові.

## ВИСНОВКИ

Гостра масивна тромбоемболія – небезпечний для життя стан, який може ускладнюватися тромбозом правих відділів серця. Тромби, які вільно рухаються, в правому передсерді та шлуночку спостерігаються не так часто і зазвичай являють собою транзиторні тромботичні згустки, що потрапляють до легень через наявний тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок. Саме такі тромби зумовлюють надзвичайну терапевтичну ситуацію через високий рівень смертності. Ехокардіографія – це найдоступніший у стаціонарі метод дослідження для візуалізації тромбів, оцінювання функції правого шлуночка і допомоги в прийнятті рішень щодо лікування.

Наведений клінічний випадок пацієнтки з діагнозом гострої масивної тромбоемболії легеневої

артерії, ускладненої флотуючим тромбом у правому передсерді, демонструє високу ефективність тромболітичної терапії тканинним активатором плазміногену вже через 3 години після його введення.

Ефект від тромболізу важко переоцінити у випадках гострої легеневої емболії високого ризику, ускладненої тромбозом правих відділів серця та наявним серцево-судинним колапсом. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 р. пацієнтам із ТЕЛА високого та проміжного високого ризику показана первинна реперфузія (тромболітична терапія) з подальшим призначенням пацієнтам пероральних антикоагулянтів (згідно з дослідженнями RECOVER293, EINSTEIN-DVT295, AMPLIFY294, Hokusai-VTE298) залежно від вибору препарату щонайменше на 3 місяці [2].

Наведений клінічний випадок показав, що тромболізіс альтеплазою є «терапією порятунку» та достатньо ефективним методом лікування пацієнтів з нестабільною гемодинамікою, гострою легеневою емболією високого ризику, ускладненою тромбозом правого передсердя та/або правого шлуночка, і високою легеневою гіпертензією.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: проєкт дослідження – Г.М., Н.Р.; концепція дослідження – А.Ф., С.К., Н.Р.; збір матеріалу – М.К., Г.М., С.К.; огляд літератури, написання статті – М.К., А.Ф.*

## Література

1. Bhargava M., Dincer E. Traveling thrombus in the right atrium: is it the final destination // Case Rep. Pulmonol.– 2012.– Vol. 2012.– P. 378282. doi: 10.1155/2012/378282.
2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (Issue 4).– P. 543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Naeem K. Floating thrombus in the right heart associated with pulmonary embolism: The role of echocardiography // Pak. J. Med. Sci.– 2015.– Vol. 31 (1).– P. 233–235. doi: 10.12669/pjms.311.6219.
4. Nasrin S., Cader F.A., Salahuddin Md, Nazrin T., Shafi M.J. Pulmonary embolism with floating right atrial thrombus successfully treated with streptokinase: a case report // BMC Res. Notes.– 2016.– Vol. 9.– P. 371. doi: 10.1186/s13104-016-2177-1.
5. Ouellette D.W., Patocka C. Pulmonary embolism // Emerg. Med. Clin. North Am.– 2012.– Vol. 30 (2).– P. 329–375. doi: 10.1016/j.emc.2011.12.004. Updated: Sep 18, 2020. Medscape.
6. Português J., Calvo L., Oliveira M., Pereira V.H., Guardado J., Lourenço M.R., Azevedo O., Ferreira F., Canário-Almeida F., Lourenço A. Pulmonary embolism and intracardiac type a thrombus with an unexpected outcome // Case Rep. Cardiol.– 2017.– Vol. 2017.– P. 9092576. doi: 10.1155/2017/9092576.
7. Sadeghi A., Brevetti G.R., Kim S., Burack J.H., Genovese M.H., Distant D.A., Kodavattiganti R., Lowery R.C. Acute massive pulmonary embolism: role of the cardiac surgeon // Tex. Heart Inst. J.– 2005.– Vol. 32 (3).– P. 430–433.

**Тромбоз правого предсердия при острой массивной легочной эмболии: клинический случай эффективного тромболитического альтеплазой пациента с нестабильной гемодинамикой****М.В. Кучерявая, А.П. Федорчук, Г.Б. Маньковский, С.А. Кузьменко, Н.М. Руденко**

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

В статье приведен клинический случай лечения больной с острой массивной легочной эмболией. Пациентка в возрасте 70 лет в ургентном порядке поступила в отделение интенсивной терапии с жалобами на внезапную боль за грудиной, выраженную одышку и два эпизода синкопе за последние 4 часа. При поступлении в стационар частота сердечных сокращений составляла 131 в 1 мин, артериальное давление – 80/50 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> – 88 %, PO<sub>2</sub> – 76 мм рт. ст. Эхокардиографически обнаружено дилатированное правое предсердие и правый желудочек, гиперэхогенное «флотирующее» образование в правом предсердии; наблюдалась умеренная трикуспидальная регургитация и выраженная легочная гипертензия с систолическим давлением в легочной артерии ~63 мм рт. ст. и сохраненной систолической функцией левого желудочка; нижняя полая вена 20 мм, на вдохе не спадалась. Ургентно в связи с нестабильной гемодинамикой было решено провести пациентке тромболитическую терапию. Было начато введение альтеплазы по ускоренной схеме: 10 мг тканевого активатора плазминогена, болюсно в течение 1 мин введения, в дальнейшем – инфузия альтеплазы 90 мг в течение следующих 2 ч до достижения максимальной общей дозы в 100 мг. Через 3 ч после проведенной тромболитической терапии гемодинамические показатели пациентки имели положительную динамику: артериальное давление – 125/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 76 в 1 мин, SaO<sub>2</sub> – 98 %, PO<sub>2</sub> – 90 мм рт. ст. На трансторакальной эхокардиографии – отсутствие тромба в правом предсердии и правом желудочке, а также небольшая трикуспидальная регургитация, с небольшой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке – 36 мм рт. ст.). Данный клинический случай демонстрирует тромболитическую терапию альтеплазой, как «терапию спасения» и достаточно эффективный выбор лечения пациентов с нестабильной гемодинамикой, острой массивной легочной эмболией, осложненной тромбозом правого предсердия и/или правого желудочка и имеющейся высокой легочной гипертензией.

**Ключевые слова:** венозная тромбоэмболия, легочная эмболия, острая массивная тромбоэмболия легочной артерии, флотирующий тромб в правом предсердии, тромболитическая, альтеплаза.

**Thrombosis of the right atrium in acute massive pulmonary embolism: a clinical case of effective thrombolysis by alteplase in a patient with unstable hemodynamics****M.V. Kucheriava, A.P. Fedorchuk, G.B. Mankovsky, S.O. Kuzmenko, N.M. Rudenko**

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

The article presents a clinical case of treatment of a patient with acute massive pulmonary embolism. A 70-year-old patient was urgently admitted to the intensive care unit with complaints of sudden onset of chest pain for the first time, severe shortness of breath and two episodes of syncope in the last 4 hours. When the patient was admitted to the hospital, the heart rate was 131 beats / min, blood pressure was 80/50 mm Hg, SpO<sub>2</sub> was 88 %, and PO<sub>2</sub> was 76 mm Hg. Echocardiographically revealed dilated right atrium and right ventricle, hyperechogenic «floating» formation of the right atrium; moderate tricuspid regurgitation and pronounced pulmonary hypertension with systolic pressure in the pulmonary artery ~63 mm Hg were observed, and preserved systolic function of the left ventricle; inferior vena cava 20 mm, on the udder did not fall. It was urgently decided to carry out thrombolytic therapy to the patient in connection with unstable hemodynamics. The patient was started administration of alteplase according to the accelerated scheme: 10 mg of tissue plasminogen activator as an intravenous bolus for 1 minute of administration, then – intravenous infusion of alteplase 90 mg for the next 2 hours until the maximum total dose of 100 mg. Three hours after thrombolytic therapy – hemodynamic parameters of the patient had a positive dynamics: blood pressure – 125/80 mm Hg, pulse – 76/min, SaO<sub>2</sub> – 98 %, PO<sub>2</sub> – 90 mm Hg. On transthoracic echocardiography – no thrombus in the right atrium and right ventricle, as well as a small tricuspid regurgitation, with slight pulmonary hypertension (PsystRV – 36 mm Hg). This clinical case demonstrates thrombolysis with alteplase – «rescue therapy» and a fairly effective treatment option for patients with unstable hemodynamics, acute massive pulmonary embolism, complicated by thrombosis of the right atrium and/or right ventricle and existing hypertensive.

**Key words:** venous thromboembolism, pulmonary embolism, acute massive pulmonary embolism, floating thrombus of the right atrium, thrombolysis, alteplase.

## Екстракардіальні токсичні ефекти аміодарону: огляд літератури і власні спостереження

Ю.В. Зінченко<sup>1</sup>, Т.В. Міхалева<sup>1</sup>, О.В. Сташишена<sup>1</sup>, Н.С. Лаврик<sup>2</sup>,  
О.М. Яковенко<sup>3</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> Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, Київ

Аміодарон на сьогодні – це один із найбільш поширених антиаритмічних препаратів, який з успіхом використовується для лікування як шлуночкових, так і надшлуночкових порушень ритму. У багатьох складних клінічних ситуаціях цей препарат є препаратом вибору. Незважаючи на свою високу ефективність й унікальну антиаритмічну активність у порівнянні з іншими класами антиаритмічних препаратів, аміодарон має найбільший спектр побічних ефектів та ускладнень – як кардіальних, так і екстракардіальних. Аміодарон та його метаболіти відрізняються високою ліпофільністю, завдяки якій вони у великих кількостях накопичуються в печінці, легенях, шкірі, жировій тканині, рогівці ока та інших органах. Аміодарон-індукована легенева токсичність є одним із найбільш серйозних побічних ефектів застосування. Розвиток аміодарон-індукованої дисфункції цитоподібної залози, печінки та інших органів, у більшості випадків, не призводить до тяжких наслідків, але в деяких ситуаціях виявлені побічні ефекти є приводом до відміни препарату. У низці рандомізованих досліджень підкреслено, що тяжкі побічні ефекти пов’язані переважно з призначенням аміодарону у високих дозах, у зв’язку з чим його застосування нерідко обмежується. Зауважимо, що за півстолітню історію застосування цього препарату показання до його призначення істотно звузилися через високу токсичність препарату. Останніми роками з’явилася тенденція до призначення низьких доз аміодарону, з регулярним контролем ефективності його дії й наявності побічних ефектів. Наведена в огляді інформація може бути корисна для раціонального застосування аміодарону в клінічній практиці. У статті також представлені власні клінічні спостереження тяжких екстракардіальних побічних ефектів аміодарону. Ускладнення, зазначені вище, найчастіше пов’язані з надмірним прийомом аміодарону, і їх можна уникнути або мінімізувати шляхом ретельного дотримання мінімальної підтримувальної дози. Відповідно до сучасних рекомендацій, перед призначенням будь-якого антиаритмічного препарату необхідно ретельно зважувати не лише очікуваний прямиий ефект, а і враховувати його можливі побічні ефекти та ускладнення.

**Ключові слова:** аміодарон, побічна дія, ускладнення.

*«Primum non nocere»  
(«насамперед – не нашкодь») –  
стародавній принцип медичної етики,  
що належить Гіппократу  
(460 років до н. е.).*

Аміодарон був синтезований на початку 60-х років минулого століття в лабораторії франко-бельгійської фармацевтичної компанії Labaz. Препарат створювався як коронарний вазодилататор і першочергово призначався для ліку-

вання стенокардії. У 60-ті роки минулого століття панували уявлення, що ефективний антиангінальний препарат повинен обов’язково володіти коронаророзширювальною дією. У 1962 р. G. Deltour та співавтори описали коронаророзширювальну дію аміодарону та інших похідних бензофурану і запропонували використовувати їх для лікування стенокардії.

Клінічні дослідження показали, що препарат має достатньо високу антиангінальну ефективність, але разом з тим виявилось, що цей ефект зумовле-

ний не стільки його прямою дією, скільки неконкурентною блокадою  $\beta$ -адренергічних рецепторів серця. Як антиангінальний препарат аміодарон не отримав широкого застосування, оскільки його переносимість при тривалому прийомі була гіршою, ніж  $\beta$ -адреноблокаторів та антагоністів кальцію. Наприкінці 60-х років ХХ ст. в експериментах на тваринах був виявлений його антиаритмічний ефект. На сьогодні він є одним із найпоширеніших антиаритмічних препаратів (ААП), який з успіхом використовується для лікування як шлуночкових, так і надшлуночкових порушень ритму [33].

Два атоми йоду, що містяться в молекулі аміодарону, похідне бензофурану, є суттєвими для його антиаритмічних властивостей. Абсорбція надзвичайно повільна, а біодоступність також низька і мінлива, препарат повністю зв'язується з білками плазми і має великий обсяг розподілу, потім він піддається інтенсивному метаболізму в печінці, де перетворюється, головним чином, у дизетиламідарон. Кліренс низький з розрахунковим періодом напіввиведення 30–180 днів, через його метаболіт, який викликає накопичення препарату в периферичних тканинах, які діють як резервуари через їх спорідненість до інтралізосомальних фосфоліпідів. Завдяки високій ліпофільності аміодарону та його метаболіта, ці вкраплення були виявлені в легенях, печінці, серці, шкірі, жировій тканині, епітелії рогівки ока і периферичних нервах, що пояснює його токсичні ефекти на багато органів і пропорційне співвідношення між токсичністю, тривалістю використання і кумулятивною дозою. Концентрація аміодарону в міокарді в 10–50 разів вища, ніж у плазмі крові [13].

Стандартна разова доза 200 мг препарату вивільняє 75 мг органічного йоду. Важливо підкреслити, що нормальна добова потреба йоду становить від 0,2 до 0,8 мг, що більш ніж у сто разів менше, ніж аміодарону.

При тривалій пероральній терапії побічні ефекти спостерігаються набагато частіше, ніж при лікуванні іншими ААП. При використанні низьких доз (не більше 200 мг/добу) загальна частота побічних ефектів варіює від 17 до 52 %. У 1–15 % випадків аміодарон доводиться відмінити через побічні ефекти, які важко переносяться пацієнтом [24, 33].

Слід мати на увазі, що аритмогенні побічні ефекти, зокрема шлуночкова тахікардія типу *torsade de pointes*, при лікуванні аміодароном у низьких дозах трапляється вкрай рідко, причому набагато рідше, ніж при лікуванні хінідином, прокаїнамідом, пропafenоном, соталолом. Підраховано, що поширеність його побічних ефектів становить 15 % у перший рік і 50 % у випадку тривалого застосування. Крім того, 20 % пацієнтів потребують припинення терапії внаслідок таких

ефектів, як ураження печінки, проблеми з функцією щитоподібної залози (ЩЗ) та легеневе ураження, які описані до 1 % на рік лікування, з кумулятивним пошкодженням від 5 до 10 % [5, 10]. Разом з тим, частота розвитку деяких побічних ефектів, таких як фотодерматоз та кератопатія, не залежить від дози препарату.

Найчастіші побічні ефекти аміодарону наведені в таблиці [38].

## Легеневі ускладнення

Аміодарон-індукована легенева токсичність є одним із найбільш серйозних побічних ефектів застосування [1, 16]. Ураження легень при його використанні має кілька назв: аміодаронова легеня, аміодаронова пневмопатія, фосфоліпідоз легень, інтерстиційний фіброзувальний альвеоліт. Остання назва патогенетично виправдана, оскільки механізм ураження легень зумовлений ушкоджувальною дією аміодарону на лізосоми клітин легень, наслідком якої є порушення в альвеолярних макрофагах катаболізму фосфоліпідів, які починають відкладатися у вигляді пластинчастих тілець в альвеолярних просторах, що призводить до сповільнення дифузії газів через альвеолярну мембрану [4]. Захворюваність становить приблизно 5 % при дозах 400 мг або більше щодня. Цікаво, що дослідження AFFIRM, в якому вивчали контроль ритму при фібриляції передсердь (ФП), виявило підвищену частоту легеневої токсичності в пацієнтів з раніше наявною легеневою хворобою, однак смертність від легневих причин і загальна смертність не були вищими в цих пацієнтів без попереднього захворювання легень [33].

Уперше термін «аміодаронова легеня» запропонували R. Dusman та співавтори в 1990 р. [11]. Були також описані клінічні ознаки цієї патології:

1. Поява відсутніх до цього задишки, малопродуктивного кашлю, плеврального болю тощо.
2. Поява дифузних інтерстиційних та/або паренхіматозних змін у легенях при рентгенографії органів грудної клітки.
3. Зниження дифузійної здатності легень для СО на 20 % і більше в порівнянні з вихідним рівнем.
4. Патологічні вкраплення в тканині легень радіоізоотопу Ga-67.
5. Морфологічні зміни, виявлені при гістологічному вивченні біоптатів легеневої тканини, у вигляді «неспецифічного» альвеоліту.
6. Зворотний розвиток клініко-рентгенологічних проявів ураження легень після від-

Таблиця

**Найпоширеніші побічні ефекти аміодарону, діагностичні стратегії та рекомендовані заходи**

| Побічні ефекти  | Частота виявлення | Рекомендований моніторинг  | Специфічні вказівки  |
|---|-------------------|--|--|
| Пульмонологічні   | < 3 %             | Визначення функції зовнішнього дихання – початково і у випадку виникнення симптоматики. Рентгенографія органів грудної клітки – початково і щорічно у подальшому | Негайно припинити прийом аміодарону за підозри на побічні ефекти з боку легень   |
| Гепатологічні   | 15 %              | Визначення активності АСТ та АЛТ – початково і кожні 6 міс у подальшому  | Не призначати пацієнтам з тяжким ураженням печінки   |
| Ендокринологічні<br>Гіпертиреоз<br>Гіпотиреоз                               | 3 %<br>20 %       | Тестування функціонального стану ЩЗ – початково і 2–3 рази на рік у подальшому   | Не призначати за наявності неактивного вузла ЩЗ.<br>У пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом побічні ефекти трапляються частіше |
| Дерматологічні  | 25–75 %           | Рутинні обстеження   | Рекомендовано застосовувати сонцезахисні засоби з високим ступенем захисту   |
| Неврологічні  | 3–30 %            | Рутинні обстеження   | Розглянути питання щодо зменшення дози   |
| Офтальмологічні<br>Відкладення депозитів у рогівці<br>Неврит зорового нерва | 100 %<br>< 1 %    | Початкове офтальмологічне обстеження за наявності фонової патології; у подальшому – за потребою  | Уникати призначення пацієнтам з фоновим невритом зорового нерва  |

АСТ – аспаратамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза.

міни або зменшення дози аміодарону і призначення глюкокортикостероїдів.

7. Заперечення застійної серцевої недостатності з розвитком інтерстиційного набряку легень, ураження легень при дифузних захворюваннях сполучної тканини, інфекційних захворювань, метастатичного ураження, тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії.

Хронічна форма «аміодаронової легені» розвивається в період від кількох тижнів до кількох років. Описано кілька форм ураження легень: гострий респіраторний дистрес-синдром, облітерувальний бронхіоліт з пневмонією, поодинокі інфільтрати, проте найхарактернішим є розвиток інтерстиційного фіброзу легень або запальний процес у легенях з наступним розвитком пневмосклерозу.

У клінічній картині інтерстиційного пневмоніту переважають задишка, сухий кашель, зниження маси тіла, слабкість, помірна лихоманка, рідше – малоінтенсивний больовий синдром, зумовлений ураженням плеври. Спостерігається лейкоцитоз, підвищення рівня лактатдегідрогенази. При аналізі рідини бронхоальвеолярного лаважу відзначаються нейтрофіліоз, CD8 Т-лімфоцитоз,

можлива поява «пінистих» макрофагів. Ці симптоми неспецифічні й часто розцінюються як симптоми, пов'язані із серцевою недостатністю, що перешкоджає істинному розпізнаванню проблеми і збільшує ризик летального наслідку [25, 40].

Рентгенологічно виявляється посилення легеневого малюнку, симптом «матового скла». На комп'ютерній томограмі можуть спостерігатися також сегментарні, білатеральні легеневі інфільтрати, інтерстиційна інфільтрація, яка потребує іноді диференціальної діагностики з пневмоніями, ателектазами, пухлинами.

Часто виникають зміни вентиляційної функції легень за змішаним типом.

Ризик токсичного ураження вищий у перші роки лікування і частіше при прийомі високих доз аміодарону (більше 400 мг на добу), проте можливий і при низьких дозах, причому що триваліша асимптоматична фаза, то кращий прогноз. Незважаючи на це, описані випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому як після 48 год, так і після 45 міс лікування аміодароном [37, 39].

При своєчасному зверненні до лікаря зміни зворотні в 60 % пацієнтів з підгострим перебігом аміодарон-індукованої легеневої токсичності. Якщо такий діагноз встановлюється, то прийом

аміодарону повинен бути призупинений з подальшою заміною на інший ААП. Потрібно враховувати, що його токсичний ефект неможливо зупинити одразу. При виникненні життєвонебезпечних аритмій прийом препарату призупиняється на кілька днів, у подальшому прийом може бути відновлений, але в нижчому ефективному дозуванні.

Необхідне проведення ранньої глюкокортикостероїдної терапії, яка забезпечує імуносупресивний, антипроліферативний та протизапальний ефекти, що допомагають ліквідувати прояви токсичності легень у 60 % пацієнтів. У зв'язку з ризиком рецидиву глюкокортикостероїдна терапія повинна проводитися як мінімум протягом 6 міс [43].

Нами описаний клінічний випадок тяжкого перебігу ураження легень, що було обумовлено дев'ятирічним прийомом аміодарону [2]. Препарат, що був призначений з приводу ектопічної передсердної екстрасистоїї, викликав інтерстиційний фіброзувальний альвеоліт, що був ускладнений дихальною недостатністю. Лікування протягом 6 міс глюкокортикостероїдами поліпшило клінічний стан пацієнта, але ненадовго. Через пів року стан погіршився і хворому був призначений постійний прийом гормональної терапії.

### Вплив на щитоподібну залозу

Тривалий прийом аміодарону може призводити до розвитку асоційованих дисфункцій ЩЗ, включаючи гіпо- і гіпертиреоз [21]. Тиреоїдні гормони чинять багатогранний вплив на серцево-судинну систему як шляхом прямого зв'язування з рецепторами кардіоміоцитів, так і опосередковано через активацію симпатичної нервової системи. Тиреотоксикоз на тлі прийому препарату часто спостерігається в ділянках з недостатнім надходженням йоду, тоді як гіпотиреоз найбільш поширений у ділянках з достатнім вмістом йоду.

При гіпертиреозі відбувається прискорення фази спонтанної діастолічної деполяризації, потенціалу дії клітин синусового вузла, нерівномірне укорочення рефрактерних періодів передсердних міозитів зумовлює виникнення електричної гетерогенності міокарда передсердь. Спостерігається також укорочення рефрактерного періоду атріо-вентрикулярного вузла, підвищення чутливості серця до адренергічних стимуляцій. Усе це може призводити до виникнення надшлуночкових аритмій, насамперед ФП, а також шлуночкових порушень ритму серця, особливо у хворих з органічним ураженням міокарда.

Електрофізіологічні зміни при гіпотиреозі супроводжуються подовженням потенціалу дії кардіоміоцита. Внаслідок цього відбувається зростання рефрактерності міокарда передсердь та шлу-

ночків, структур провідної системи серця. Подовження рефрактерних періодів може призводити до підвищення ризику виникнення ФП та шлуночкових порушень ритму.

Аміодарон володіє здатністю гальмувати синтез тироксину в ЩЗ, а також перетворення тироксину ( $T_4$ ) у трийодтиронін ( $T_3$ ). Останнє зумовлено його структурною схожістю з  $T_4$  і значним вмістом йоду в молекулі препарату. Препарат знижує активність 5' дейодинази I типу в периферичних тканинах, особливо в печінці, зменшує конверсію  $T_4$  в  $T_3$ , викликає зменшення рівня сироваткового  $T_3$  і підвищення реверсійного  $T_3$ , що часто поєднується з підвищенням рівня загального та вільного  $T_4$  у зв'язку зі зменшенням кліренсу останніх. Пригнічення активності 5' дейодинази може зберігатися протягом кількох місяців після відміни препарату. Крім того, аміодарон знижує проникнення тиреоїдних гормонів у клітини периферичних тканин. У кінцевому результаті обидва механізми сприяють розвитку еутиреоїдної гіпертироксинемії, яка супроводжується підвищенням рівня загального і вільного  $T_4$ , реверсійного  $T_3$ , нормальним або субнормальним  $T_3$ , яку мають практично 1/3 пацієнтів, що приймають препарат. Ці порушення не потребують корекції, а діагноз аміодарон-індукованого тиреотоксикозу не повинен виставлятися лише за наявності підвищеного рівня  $T_4$ . Прийом препарату може призвести до зміни концентрації тиреотропних гормонів у плазмі крові. Підвищення концентрації тиреостимулювальних гормонів у клінічно еутиреоїдних пацієнтів залежить як від дози, так і від тривалості прийому препарату. Так, при щоденному прийомі 200–400 мг аміодарону, рівень ТТГ зазвичай міститься в межах норми. При вищій дозі препарату збільшення концентрації тиреотропних гормонів у плазмі крові може спостерігатися в перші місяці прийому, з подальшим поверненням до норми.

Крім вищеописаних ефектів, аміодарон і його метаболіт дизетиламіодарон чинять цитотоксичну дію на ЩЗ. Про це свідчать порушення нормальної архітекτονіки тиреоїдної тканини, некроз і апоптоз, наявність вкраплень, відкладень ліпофусцину.

За даними проведеного раніше дослідження, при прийомі аміодарону протягом 1 року в пацієнтів зі злоякісними шлуночковими аритміями та аміодарон-індукованою дисфункцією ЩЗ частіше розвивався гіпотиреоз (19,2 %). Слід відзначити, що найбільше випадків виникає в перші 3 міс прийому препарату. Компенсація гіпотиреозу була досягнута у строки від 2 до 9 міс лікування (в середньому  $(6,2 \pm 2,2)$  міс). Частота розвитку тиреотоксикозу досягла 5,8 %, причому перші випадки гіперфункції ЩЗ були виявлені через пів року. Розвиток тиреотоксикозу супро-

воджується втратою антиаритмічного ефекту препарату. Аміодарон-індукований тиреотоксикоз є тяжчим станом і потребує раннього початку медикаментозної терапії. Необхідно пам'ятати, що лікування L-тироксина повинно призначатися з обережністю, оскільки тиреоїдні гормони підвищують потребу міокарда в кисні, що, своєю чергою, може призводити до погіршення стану пацієнтів і рецидивів аритмії. В особливо тяжких випадках необхідне призначення преднізолону. У деяких пацієнтів при неефективності медикаментозного лікування необхідне проведення субтотальної резекції ЩЗ [9]. Автори вважають, що відновлення порушень ритму серця у хворих з аміодарон-асоційованим тиреотоксикозом не пов'язано з втратою його прямої електрофізіологічної активності чи зміною його фармакокінетики, а опосередковано токсичним впливом надлишкової кількості тиреоїдних гормонів на міокард, що призводить до «вислизування» антиаритмічного ефекту.

На думку низки зарубіжних дослідників, розвиток аміодарон-індукованих дисфункцій ЩЗ є приводом до відміни препарату [34].

### Дерматологічні вияви

Серед різних побічних ефектів аміодарону слід відзначити його вплив на шкірні покриви [6]. Побічні дії на шкіру можуть виявлятися найчастіше фототоксичними шкірними реакціями, синювато-сірим забарвленням відкритих частин тіла, рідше – іншою патологією. При побічній дії аміодарону на шкіру в період насичення у 2,1 % хворих спостерігається дрібна, червона висипка, яка має властивість зникати. Фототоксична шкірна реакція виникає частіше у весняно-літній період його прийому, у світловолосих хворих і частіше в жінок. У більшості випадків вияви шкірної реакції виражені нерізно. Вона виявлялася в появі під дією сонячного світла шкірної еритеми, яка безслідно проходила через 24–48 год. У незначній кількості хворих фототоксична реакція буває різко підсилена, виявлялася навіть після короткочасної дії ультрафіолетових променів (через 2, 10, 30 хв) на відкрите сонцю місце шкіри. З'являються різко виражені еритеми, що супроводжуються набряком, відчуттям болю, свербіжжю, печіння, відчуття дискомфорту при контакті з теплою водою. Усі ці шкірні зміни проходять безслідно через 2–7 днів. Тільки у 6 % хворих з фоточутливістю через кілька років тривалого прийому аміодарону з'являлося нерізно, проте постійне почервоніння шкіри відкритих частин тіла. Шкіра ставала в них чутливішою до вітру, холоду, частіше лущилася, була більш сухою. У деяких хворих

шкіра під дією сонця набувала вираженішого, ніж завжди, кольору загару. Зв'язку величини дози аміодарону з появою фототоксичності не встановлено. На її ступінь вираження не впливало і зменшення дози препарату. В літературі також описані поодинокі випадки забарвлення шкіри в синювато-сірий колір на тлі тривалого прийому аміодарону у великих дозах. Регрес цієї пігментації після відміни препарату зазвичай відбувається дуже повільно [6].

Наводимо результати спостереження за пацієнтами з тривалим (більше року) прийомом ААП. На фото можна відзначити, що через рік після відміни аміодарону в обох хворих суттєво зменшилися алергійні вияви: відчуття болю, свербіжжю, печіння, – проте зберігалася пігментація обличчя (рис. 1, див. на стор. 39).

Пацієнт 1 приймав аміодарон з приводу шлуночкової екстрасистолії впродовж 5 років. Упродовж останнього року у хворого з'явилися пароксизми ФП. Частота їх виникнення швидко прогресувала, з подальшим установам постійної форми. При цьому кількість шлуночкових аритмій суттєво зменшилася. З одного боку, подальший прийом аміодарону був уже недоцільним, з другого – почали реєструватися шкірні побічні ефекти препарату, що погано толерувалися пацієнтом (див. рис. 1А, див. на стор. 39).

Пацієнт 2 приймав аміодарон упродовж 1 року з метою профілактики пароксизмів ФП. При зверненні до нашої клініки препарат був неефективний, оскільки аритмія у своїй основі мала вагусний механізм запуску (див. рис. 1Б, див. на стор. 39). Пароксизми виникали з частотою до кількох разів на тиждень, були нормосистолічними і задовільно толерувалися пацієнтом. На момент звернення до нашої клініки реєструвалися шкірні побічні ефекти препарату. Було прийнято рішення не відновлювати синусовий ритм і зберегти постійну форму ФП. Пацієнт повторно звернувся в клініку через рік, при цьому досить неочікувано був зафіксований синусовий ритм. Таким чином, почастішання раніше зареєстрованих пароксизмів було розцінено як проаритмогенна дія аміодарону, що можна пояснити фармакологічними властивостями препарату, а саме наявністю  $\beta$ -адреноблокувального ефекту. Як відомо, лікування вагусних аритмій ААП з  $\beta$ -адреноблокувальною дією є недоцільним, оскільки існує висока ймовірність прямих проаритмогенних ефектів [44].

### Офтальмологічні вияви

Найпоширенішим ускладненням на тлі прийому ААП є аміодаронова кератопатія та оптична нейропатія. У пацієнтів з'являються скарги на зни-



ження гостроти зору та відчуття стороннього тіла в обох очах. Біомікроскопічно: епітелій рогівки інтактний, флюоресцеїном не забарвлюється. Під епітелієм, у параоптичній зоні, знаходять множинні гіллясті лінії шириною 0,1–0,2 мм, сіро-білого кольору, довжиною 2–6 мм, що виходять з однієї зони, розміщеної між середньою і нижньою третиною рогівки (симптом «котячих вусиків»), і нагадують лінії Стелі – Гудзона (уперше описані в 1911 р. Stahli і Godson), що зменшуються за інтенсивністю в напрямку лімба. Офтальмологи пов'язують появу субепітеліальних депозитів при аміодароновій дистрофії рогівки, насамперед, з накопиченням нерозчинних полярних ліпідів, які утворюються при зв'язуванні молекул аміодарону з іонами водню в лізосомах. На їхню думку, певну роль у появі рогівкових депозитів можуть відігравати і субепітеліальні відкладення гранул ліпофусцину, і тоді утворені нитки можуть мати жовтуватий відтінок. Кристалик та скловидне тіло прозорі. Після відміни аміодарону через 2–3 тижні в пацієнтів зникають суб'єктивні скарги і спостерігається зворотний розвиток рогівкових змін з повним відновленням прозорості рогівки і гостроти зору на обох очах, але набряк диска зорового нерва може зберігатися протягом кількох місяців після припинення прийому препарату. Рекомендовано регулярний офтальмологічний скринінг пацієнтів, що приймають аміодарон [3, 29].

Наводимо клінічний випадок приймання пацієнтом ААП упродовж 3 років з приводу частих пароксизмів ФП. Препарат виявився неефективним, оскільки не вплинув на частоту виникнення пароксизмів. Напади виникали через день у стані спокою і припинялися при збільшенні частоти синусового ритму, тобто мали вагусний механізм запуску. Оскільки професійна діяльність пацієнта була пов'язана зі щоденними фізичними навантаженнями, останні толерувалися ним добре, у зв'язку з чим прийом аміодарону був скасований. З огляду на добре толерування аритмії, хворий відмовився від лікування. Нам вдалося лише обстежити пацієнта в офтальмолога. Виявлено аміодарон-індуковану кератопатію, проте порушення зору не зафіксовано (*рис. 2, див. на стор. 39*). Вочевидь, терміни регресу кератопатії мали би велике практичне значення для клініцистів, проте пацієнт відмовився від повторного офтальмологічного огляду.

### Неврологічні ускладнення

Порушення з боку центральної нервової системи виникають унаслідок демієлінізувальної периферичної нейротоксичності з клінічними проявами дисфункції стовбура головного мозку,

базальних гангліїв або їх з'єднань. Побічні ефекти можуть розвинутиися через кілька місяців лікування, але іноді – через кілька років [30]. Ураження з боку екстрапірамідної системи супроводжуються безсонням, нічними жахами та тремором. Проявом нейротоксичності аміодарону є сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія та міопатія, мозочкова атаксія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія та головний біль. Ці побічні явища зазвичай оборотні після відміни препарату. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців [30].

М'язова слабкість, тремор спокою або грубий постурально-кінетичний тремор є найчастішими знахідками та виникають з початком прийому аміодарону, але нерідко стають помітними лише через кілька тижнів лікування. Після відміни препарату або зменшення його дози тремор зазвичай зменшується або проходить. Як правило, аміодарон-індукована нейротоксичність має підступний початок та перебіг, тому будь-які неврологічні симптоми слід диференціювати з іншими захворюваннями та консультуватися з неврологом.

У клінічній практиці часто неврологічні розлади у вигляді тремору виникають у пацієнтів похилого віку, навіть на тлі нетривалого прийому аміодарону протягом кількох тижнів. Клінічні вияви, які спричиняють виражений дискомфорт для хворого, змушують лікаря відмовитися від подальшого використання препарату.

### Психіатричні побічні ефекти

Повідомлялося лише про деякі випадки змін психічного статусу, пов'язаних із терапією аміодароном [29]. До цих випадків належали кататонічна депресія, галюцинації та делірії. Хоча поширеність цього розладу вкрай низька, варто відзначити залежність від часу між початком терапії та початком психічних симптомів. Повідомляється про випадок, коли симптоми з'явилися після чотирьох днів терапії аміодароном, зменшилися після припинення прийому та з'явилися знову після чотирьох днів повторного прийому. Впливом аміодарону на функціонування ШЗ можна пояснити мінливість настрою, виявлену в різних пацієнтів. Однак кількох випадків кататонічної депресії, спричиненої аміодароном, недостатньо для обґрунтування цієї теорії.

У реальній клінічній практиці лікарі часто не акцентують увагу на появі нових неврологічних симптомів, таких як занепокоєння, подразливість, безсоння. Пацієнти, своєю чергою, інтуїтивно зупиняють прийом препарату, оскільки нові симптоми превалюють над клінічними проявами аритмії.

## Гастроентерологічні ускладнення

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту розвиваються, як правило, при використанні навантажувальних доз препарату і виявляються нудотою, блюванням, зниженням апетиту, притупленням чи втратою смакових відчуттів, відчуттям тяжкості в епігастрії, особливо на початку лікування [14]. При зниженні дози ці явища переважно зникають. Токсичне ураження печінки зазвичай розвивається більш ніж через рік після початку лікування, але може спостерігатися і протягом першого місяця [19, 36].

Накопичуючись у мітохондріях гепатоцитів, аміодарон пригнічує метаболізм жирних кислот і викликає стеатоз печінки (теорія першого поштовху), порушує перенесення електронів у дихальному ланцюгу, що сприяє виробленню супероксидантів, які ініціюють каскад оксидативного стресу, який призводить до пошкодження печінки і розвитку стеатогепатиту (теорія другого поштовху). Цей препарат значно підвищує продукцію мітохондріями активних форм кисню і в 5–10 разів інтенсифікує активність оксидативного стресу. Активні форми кисню викликають перекисне окиснення ліпідів, вивільнення продуктів перекисного окиснення ліпідів, пошкодження мембрани гепатоцитів та інших клітин печінки. У подальшому активні форми кисню і продукти перекисного окиснення ліпідів пошкоджують дихальний ланцюг і мітохондріальний геном, виникає енергетичний дисбаланс, що призводить до апоптозу та некрозу. Активні форми кисню також стимулюють зірчасті клітини, що в результаті призводить до фіброзу. При мікроскопічному дослідженні встановлено появу великокраплинного ожиріння гепатоцитів. Спостерігається набухання гепатоцитів, відкладання в їх цитоплазмі тілець Мелорі, інфільтрація лімфоцитами й нейтрофілами тканини з розвитком перицелюлярного фіброзу [22].

Крім того, аміодарон накопичується в лізосомах, де формуються комплексні з'єднання з фосfolіпідами і пригнічується дія лізосомальних ферментів. Повідомляється, що підвищення вмісту ферментів у сироватці спостерігається у 15–50 % пацієнтів, які приймають тривалу терапію, але при менших дозах (200–300 мг на добу) підвищення вмісту аспаратамінотрансферази менш поширене [22]. Припинити терапію препаратом варто, якщо рівні печінкових проб перевищують удвічі верхню межу норми. Спектр клінічних проявів великий – від ізольованого безсимптомного підвищення активності трансаміназ до фульмінантного гепатиту з летальним наслідком [5]. Гепатотоксична дія зазвичай виявляється підвищенням активності трансаміназ і рідко жовтяницею, тому пацієнтам, які приймають аміодарон, рекомендується визна-

чати рівні аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази на початковому лікуванні, а потім кожні 6 місяців. У випадку безсимптомного перебігу ураження печінки виявляють лише при плановому біохімічному дослідженні крові. Гепатомегалія виявляється не завжди. Можливий розвиток безсимптомного холестазу. Враховуючи, що аміодарон має великий період напіввиведення, то підвищений рівень його в крові після припинення прийому може зберігатися протягом багатьох місяців. Аміодарон і його основний метаболіт N-диетил-аміодарон можуть виявлятися в тканинах печінки протягом кількох місяців після припинення лікування. Ймовірність розвитку і тяжкості побічних ефектів залежить від концентрації препарату в сироватці крові. Гістологічні зміни нагадують гострий алкогольний гепатит з фіброзом, а інколи з вираженою проліферацією дрібних жовчних протоків. При електронній мікроскопії виявляють ламелярні тілця лізосом, які навантажені фосfolіпідами і містять мієлінові фігури. Вони виявляються не завжди і свідчать лише про контакт з препаратом, а не про інтоксикацію.

Важливо, що механізм пошкодження в гострій ситуації після внутрішньовенного введення аміодарону відрізняється від тривалого перорального прийому препарату, і пацієнти з гострою печінковою недостатністю після внутрішньовенних вливань препарату зазвичай можуть переносити пероральну терапію без ускладнень [20, 32]. Однак повторне внутрішньовенне введення аміодарону зазвичай супроводжується повторною появою гострого ураження печінки [18, 27].

У літературі зареєстровані випадки аміодарон-індукованого гострого панкреатиту [12, 26]. Хоча точний механізм залишається незрозумілим, було висунуто теоретичне припущення про те, що процес пов'язаний з імуносупресією, прямою клітинною цитотоксичністю, звуженням протоки підшлункової залози або артеріальним тромбозом. Однак незалежно від механізму чи етіології гострого процесу, лікування панкреатиту залишається стандартним, найважливішим аспектом лікування якого є відміна прийому аміодарону [35]. Після припинення терапії симптоми зазвичай зникають протягом 7–10 днів і не повторюються без повторного прийому препарату.

## Епідидиміт, індукований аміодароном

Епідидиміт, спричинений аміодароном, – хронічний стан, який зазвичай проявляється двосторонньо, без лихоманки або лейкоцитозу. У цих пацієнтів виявлена дискретна кількість метаболітів препарату, які локально накопичуються. Гістологічне дослідження виявляє вогнищевий епідидимальний фіброз та інфільтрацію лімфоци-

тів. Застосування медикаментозної терапії та зареєстровані урологічні симптоми тривають від 4 до 71 міс. Ці симптоми можуть зникнути після припинення прийому аміодарону протягом від 10 днів до 3 міс. У крайньому випадку в пацієнтів, які не реагують на знеболювальні препарати та не в змозі припинити прийом ліків, може бути розглянута епідидимектомія [31].

### Гематологічні побічні ефекти

Панцитопенія, гемолітична анемія та апластична анемія є рідкісними гематологічними побічними ефектами, які зареєстровані в пацієнтів, що приймають аміодарон. У літературі зафіксовано 10 випадків гранульоми кісткового мозку [24]. У пацієнтів, які страждали на тяжку тромбоземію, парапротеїнемію, анемію або панцитопенію, була виконана біопсія кісткового мозку, яка виявила нормоцелюлярний мазок з великою кількістю неактивних гранулом, негативних для кислотно-швидких бактерій та грибів. Тому лікарі повинні з обережністю використовувати аміодарон у пацієнтів з цитопенією.

### Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону

Представлений синдром є рідкісним, але серйозним побічним ефектом лікування аміодароном, щодо якого лікарі повинні бути обізнані, особливо після навантажувальної дози. Він може виникнути протягом початкового періоду лікування і може зникати при зменшенні дози без відміни препарату. Механізм цієї побічної реакції на лікарський засіб, ймовірно, пов'язаний із впливом аміодарону на нирковому або мозковому рівні. Існує чіткий часовий і дозозалежний зв'язок між гіпонатріємією та прийомом аміодарону, тому моніторинг електролітів у сироватці є обов'язковим під час лікування і після нього. При виникненні виявів синдрому дозу аміодарону необхідно зменшити або відмінити, щоб привести рівень натрію в норму. Визначити точну причину гіпонатріємії часто важко. Більшість препаратів, що викликають такі порушення, діють шляхом сенсibiliзації нирок та/або стимулюванням вивільнення антидіуретичного гормону. Чи діє аміодарон за одним із цих механізмів, невідомо. Гіпонатріємія швидко зникає протягом 3–5 днів після відміни аміодарону, що є дивним через тривалий період напіввиведення аміодарону [31].

### Застосування аміодарону у хворих на COVID-19

На теперішній час, у зв'язку з високою контагіозністю SARS-CoV-2, світом швидко поширюється пан-

демія COVID-19. Хоча хвороба здебільшого характеризується симптомами з боку дихальних шляхів, нерідко реєструють серцево-судинні захворювання та їхні ускладнення. Часто виникають аритмії, причому ФП є найпоширенішою формою. Клінічна картина аритмії різноманітна, проте основні причини та точні механізми виникнення ФП лишаються здебільшого невідомими в багатьох пацієнтів. Таким хворим необхідно посилене лікування основної гіпоксемії, запалення та інших зворотних тригерів (тобто гіпокаліємії, гіпомагніємії, ацидозу) [28].

У тяжких пацієнтів з ФП і нестабільною гемодинамікою аміодарон є ААП вибору. Примітно, що внутрішньовенне введення препарату може викликати гостру легеневу токсичність і тяжку гіпотензію, тому його необхідно застосовувати з обережністю.

У пацієнтів з ФП без гемодинамічної нестабільності, які отримують протівірусну терапію, бажано припинити прийом ААП та розпочати терапію контролю частоти серцевих скорочень за допомогою  $\beta$ -адреноблокаторів (або недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів).

Під час зараження COVID-19 існує ймовірність виникнення різноманітних ускладнень на тлі запалення міокарда та/або дисбалансу електролітів (гіпокаліємія, гіпомагніємія та/або гіпокальціємія), що може підвищуватися при одночасному застосуванні препаратів, які подовжують QT (наприклад, гідроксихлорохін, азитроміцин, лопінавір/ритонавір). Тому перед початком лікування слід розглянути взаємодію між лікарськими засобами, включаючи протівірусні та антиаритмічні препарати, а кілька вебсторінок (наприклад, <https://www.crediblemeds.org>; [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)) надають з цього приводу корисну інформацію.

### Висновки

Слід відзначити, що більш ніж за напівстолітню історію застосування аміодарону показання до його застосування суттєво звузилися через його високу токсичність.

Сьогодні препарат не застосовується для лікування екстрасistolічної аритмії. Рідко використовується з профілактичною метою при надшлуночкових тахікардіях (зокрема при синдромах преекзитації), у зв'язку з високою ефективністю катетерного лікування [17]. Через великий спектр кардіальних і екстракардіальних побічних ефектів аміодарон є препаратом резерву для лікування хворих з ФП. Недоцільне тривале використання аміодарону для профілактики пароксизмів аритмії у хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень.

Також аміодарон є протипоказаним за наявності значущої патології ШЗ, особливо при гіпертиреозі.

зі (у зв'язку з можливим загостренням). У пацієнтів з початковою супутньою патологією ЩЗ загальна частота тиреотоксикозу та гіпотиреозу, які виникли на тлі прийому аміодарону, була значно вищою, ніж в осіб без патології ЩЗ (відповідно 49 і 25 %). Поява рефрактерності до антиаритмічної терапії може бути ранньою ознакою маніфестації аміодарон-індукованого тиреотоксикозу [8].

З обережністю, за ретельного контролю рівня гормонів та під наглядом ендокринолога, слід призначати аміодарон пацієнтам із загрозливими для життя тахіаритміями і наявністю вузлів у ЩЗ, у зв'язку з непрогнозованими змінами тиреоїдного статусу [38]. За даними низки досліджень, в осіб, які отримують аміодарон, супутню патологію ЩЗ виявляли в 51,2 % випадків, причому більшу частину становили пацієнти з вузловим і багатовузловим зобом [7]. Слід зазначити, що в цих хворих слід уникати застосування аміодарону за доброякісного перебігу аритмій. У складних клінічних ситуаціях тактика лікування пацієнта повинна бути індивідуалізованою і погоджуватися спільно кардіологом та ендокринологом.

Водночас аміодарон рекомендовано призначати пацієнтам з патологією ЩЗ для первинної або вторинної профілактики фатальних шлуночкових тахіаритмій на тлі замісної гормональної терапії [15].

Існують дані про можливий непоганий антиаритмічний ефект препарату у хворих з гіпотиреозом. У той же час, нами не виявлено високої ефективності в профілактиці пароксизмів ФП, що обумовлено домінуючим впливом гормональної дисфункції безпосередньо на міокард. Крім того, гіпотиреоз викликає схильність до зниження частоти скорочень серця і брадикардії [23, 31]. Однак аміодарон можна використовувати для купірування пароксизмів ФП і тріпотіння передсердь у хворих з гіпотиреозом, оскільки короткий період прийому препарату істотно не впливає на глобальне функціонування ЩЗ.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Ю.З., огляд літератури, написання статті – Т.М., О.С., Н.Л., О.Я.*

## Література

1. Більченко О.С., Красовська К.О., Веремеєнко О.В. та ін. Лікарсько-індуковані інтерстиціальні ураження легень // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. – 2019. – Т. 31, № 31. – С. 121–129. doi: 10.26565/2075-5457-2018-31-12.
2. Зінченко Ю.В., Страфун О.В., Кубан Г.В. Небезпечні побічні ефекти аміодарону: «аміодаронова легеня» // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 6. – С. 85–91.
3. Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В., Папанян С.С. Кордаронова кератопатія і болезнь Фабри: Дифференціальна діагностика, лечение // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 71–78. doi: 10.17816/OV2015271-78.
4. Барламов П.Н., Мокрушина Ю.С., Щекотов В.В. Пневмопатія, индуцированная приемом амиодарона // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 64–66.
5. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона // Рос. мед. вестн. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 78–83.
6. Олисова О.Ю. Фоточувствительные дерматозы: лечение и профилактика // Лечащий врач. – 2006. – № 5. – С. 59–62.

7. Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия при эндемическом зобе // Проблемы эндокринологии.– 2005.– № 1.– С. 40–42. doi: 10.14341/probl200551140-41.
8. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) // Рос. кардиол. журн.– 2012.– Т. 94, № 2.– С. 63–71.
9. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Соболева В.А. и др. Амиодарон-ассоциированная дисфункция щитовидной железы: частота развития, возможности коррекции // Кардиология.– 2004.– Т. 44, № 10.– С. 32–38.
10. Сивякова О.Н., Шманова Н.Ю., Дулеба А.П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона // Consilium Medicum.– 2018.– Т. 20, № 5.– С. 71–74. doi: 10.26442/2075-1753.
11. Abuzaid A., Saad M., Ayan M. Amiodarone Pulmonary Toxicity after Drug: A Case Report and Review of the Literature // J. Pulmonary Respiratory Medicine.– 2015.– Vol. 6 (3).– P. 1–3. doi: 10.4172/2161-105X.1000343.
12. Alvaro A., MacLehose R., Lutsey P. et al. Association of amiodarone use with acute pancreatitis in patients with atrial fibrillation // JAMA Intern. Med.– 2015.– Vol. 175 (3).– P. 449–450. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6927.
13. Amiodarone.– URL: <https://www.drugs.com/amiodarone.html>.
14. Amjad W., Qureshi W., Farooq A. et al. Gastrointestinal Side Effects of Antiarrhythmic Medications: A Review of Current Literature // Cureus.– 2017.– Vol. 9 (9).– P. 1646. doi: 10.7759/cureus.1646.
15. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L. et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction // Eur Thyroid J.– 2018.– Vol. 7 (2).– P. 55–66. doi: 10.1159/000486957.
16. Benassi F., Molardi A., Righi E. et al. ECMO for pulmonary rescue in an adult with amiodarone-induced toxicity // Heart Vessels.– 2015.– Vol. 30 (3).– P. 410–415. doi: 10.1007/s00380-014-0487-6.
17. Brugada J., Katritsis D., Arbelo E. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (5).– P. 655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
18. Bucco S., Arazzi M., Giunta F. et al. Acute hepatotoxicity from intravenous amiodarone in a patient on hemodialysis // G. Ital. Nefrol.– 2016.– Vol. 33 (1).– P. gin/33.1.1.
19. Chalasani N., Bonkovsky HL., Fontana R. et al. United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective Study // Gastroenterology.– 2015.– Vol. 148 (7).– P. 1340–52.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
20. Chen C., Wu C. Acute Hepatotoxicity of Intravenous Amiodarone: Case Report and Review of the Literature // Am. J. Ther.– 2016.– № 23 (1).– P. e260–263. doi: 10.1097/MJT.000000000000149.
21. Czarnywojtek A., Plazinska M., Zgorzalewicz-Stachowiak M. et al. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases // Ther Clin. Risk Manag.– 2016.– Vol. 2016 (12).– P. 505–513. doi: 10.2147/TCRM.S96606.
22. De Marzio D., Navarro V. Amiodarone. Hepatotoxicity of cardiovascular and antidiabetic drugs // J. Hepatology Gastrointestinal Disorders.– 2016.– Vol. 2 (1).– P. 1–3. doi: 10.4172/2475-3181.1000120.
23. Epstein A., Olshansky B., Naccarelli G. et al. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone // Am. J. Med.– 2016.– Vol. 129 (5).– P. 468–475. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.039.
24. Erven L., Schlij M.J. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects // Heart.– 2010.– Vol. 96 (19).– P. 1593–1600. doi: 10.1136/hrt.2008.152652.
25. Fabiani I., Tacconi D., Grotti S. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity mimicking acute pulmonary edema // J. Cardiovasc. Med.– 2011.– Vol. 12 (5).– P. 361–365. doi: 10.2459/JCM.0b013e328334a3f4.
26. Famularo G., Minisola G., Nicotra G.C., De Simone C. Acute pancreatitis caused by amiodarone // Eur. J. Emerg. Med.– 2004.– Vol. 5 (6).– P. 305–306. doi: 10.1016/j.cgh.2006.11.023.
27. Fonseca P., Dias A., Gonçalves H., Albuquerque A., Gama V. Acute hepatitis after amiodarone infusion // World. J. Clin. Cases.– 2015.– Vol. 3 (10). P. 900–903. doi: 10.12998/wjcc.v3.i10.900.
28. Gawalko M., Kapłon-Cieślicka A., Hohl M. et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications // Int. J. Cardiol. Heart Vasc.– 2020.– Vol. 30.– P. 100631. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100631.
29. Gurcov R., Jerin C., Flatz W. et al. Superior canal dehiscence syndrome: diagnosis with vestibular evoked myogenic potentials and fremitus nystagmus // HNO.– 2018.– Vol. 66 (1).– P. 28. doi: 10.3389/fneur.2018.00119.
30. Gurkov R., Manzari L., Blodow A. et al. Amiodarone-associated bilateral vestibulopathy // Otorhinolaryngol.– 2018.– Vol. 275 (3).– P. 23–25. doi: 10.3389/fneur.2018.00119.
31. Hamilton D. Sr., Nandkeolyar S., Lan H. et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians // Am. J. Cardiovasc. Drugs.– 2020.– Vol. 20 (6).– P. 549–558. doi: 10.1007/s40256-020-00401-5.
32. Hashmi A., Keswani N., Kim S., Graham D. Hepatic dysfunction in patients receiving intravenous amiodarone // South Med. J.– 2016.– Vol. 109 (2).– P. 6–83. doi: 10.14423 / SMJ.0000000000000413.
33. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // Eur. Heart J.– 2021.– Vol. 42 (5).– P. 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
34. Huang C., Tseng C., Chu C. et al. Adherence to guidelines in monitoring amiodarone-induced thyroid dysfunction // J. Eval. Clin. Practice.– 2017.– Vol. 12 (4).– P. 108–113. doi: 10.1371/journal.pone.0171379.
35. Lai S., Lin C., Liao K., Lin C. Amiodarone use and risk of acute pancreatitis: A population-based case-control study // Heart Rhythm.– 2015.– Vol. 12 (1).– P. 163–166. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.037.
36. Lim Y., Lin C., Lin Y. et al. Antiarrhythmic agents and the risk of malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts // PloS One.– 2015.– Vol. 10 (1).– P. 960. doi: 10.1371/journal.pone.0116960.
37. Mankikian J., Favelle O., Guillon A. et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity // Respir. Med.– 2014.– Vol. 108 (4).– P. 638–646. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.014.

38. Merino J., Perez de Isla L. Treatment with amiodarone: how to avoid complications // *The e-Journal of Cardiology Practice*.– 2011.– Vol. 10 (2).– Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/Treatment-with-amiodarone-How-to-avoid-complications>.
39. Nacca N., Bhamidipati C., Yuhico L. et. al. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity // *J. Thorac. Dis.*– 2012.– Vol. 4 (6).– P. 667–670. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.06.08.
40. Papisir S.A., Triantafyllidou C., Kolilekas L., Markoulaki D., Manali E. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity // *Drug Saf.*– 2010.– Vol. 33 (7).– P. 539–558. doi: 10.2165/11532320-000000000-00000.
41. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselinck J., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (34).– P. 3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
42. Ruehl R., Guerkov R. Amiodarone-induced gait unsteadiness is revealed to be bilateral vestibulopathy // *Eur. J. Neurol.*– 2017.– Vol. 24 (2).– P. 7–8. doi: 10.3389/fneur.2017.00444.
43. Schwaiblmair M., Berghaus T., Haeckel T. et. al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: An under-recognized and severe adverse effect? // *J. German. Cardiac. Society.*– 2010.– Vol. 99 (11).– P. 693–700. doi: 10.1007/s00392-010-0181-3.
44. Tisdale J., Chung M., Campbell K. et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*.– 2020.– Vol. 142 (15).– P. e214–e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905.

### Екстракардіальні токсичні ефекти аміодарона: огляд літератури та власні спостереження

Ю.В. Зінченко<sup>1</sup>, Т.В. Михалева<sup>1</sup>, О.В. Стасишена<sup>1</sup>, Н.С. Лаврик<sup>2</sup>, А.М. Яковенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Національний научний центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеско” НАМН України», Київ

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

<sup>3</sup> Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комиссаренко НАМН України, Київ

Аміодарон в нинішнє час є одним з найбільш поширених антиаритмічних препаратів, успішно використовуваних для лікування як шлуночкових, так і надшлуночкових порушень ритму. Во многих складних клінічних ситуаціях аміодарон є препаратом вибору. Незважаючи на свою високу ефективність і унікальну антиаритмічну активність порівняно з іншими класами антиаритмічних препаратів, аміодарон має найбільш широкий спектр побічних ефектів і ускладнень – як кардіальних, так і екстракардіальних. Аміодарон і його метаболіти відрізняються високою ліпофільністю, завдяки чому вони в великих кількостях накопчуються в печінці, легенях, шкірі, жировій тканині, роговиці ока і інших органах. Аміодарон-індукована легочна токсичність є одним з найбільш серйозних побічних ефектів застосування. Розвиток аміодарон-індукованої дисфункції щитовидної залози, печінки і інших органів, в більшості випадків, призводить до важких наслідків, але в деяких ситуаціях виявлені побічні ефекти є причиною відмови від препарату. Ряд рандомізованих досліджень показав, що важкі побічні ефекти пов'язані переважно з застосуванням аміодарона в високих дозах, в зв'язі з чим його застосування нерідко обмежується. Примітно, що за півстолітню історію застосування аміодарона показання до його призначення суттєво зменшилися через його високу токсичність. В останні роки з'явилася тенденція до призначення низьких доз аміодарона, при регулярному контролі ефективності його дії і наявності побічних ефектів. Представлена в огляді інформація може бути корисною для раціонального застосування аміодарона в клінічній практиці. В статті також представлені власні клінічні спостереження за важкими екстракардіальними побічними ефектами аміодарона. Осложнення, наведені вище, частіше за все пов'язані з надмірним прийомом аміодарона, і їх можна уникнути або мінімізувати за допомогою дотримання мінімальної підтримуючої дози. Згідно з сучасними рекомендаціями, перед призначенням будь-якого антиаритмічного препарату необхідно ретельно зважувати не тільки очікуваний прями ефект, але і враховувати його можливі побічні ефекти і ускладнення.

**Ключові слова:** аміодарон, побічний ефект, ускладнення.

### Extracardiac toxic effects of amiodarone: literature review and own observations

Yu.V. Zinchenko<sup>1</sup>, T.V. Mikhaliyeva<sup>1</sup>, O.V. Stasyshena<sup>1</sup>, N.S. Lavryk<sup>2</sup>, O.M. Yakovenko<sup>3</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> V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Amiodarone (AM) is currently one of the most widely used antiarrhythmic drugs, successfully used to treat both ventricular and supraventricular arrhythmias. AM is the drug of choice in many difficult clinical situations. Despite its high efficiency and unique antiarrhythmic activity in comparison with other classes of antiarrhythmic drugs, AM has the broadest spectrum of side effects and complications – both cardiac and extracardiac. AM and its metabolites are highly lipophilic, thus accumulating in large quantities in the liver, lungs, skin, adipose tissue, the eye cornea, as well as other organs. AM-induced pulmonary toxicity is one of the most serious AM's side effects. The development of AM-induced dysfunction of the thyroid gland, liver and other organs, in most cases, does not lead to serious consequences, but in some situations the revealed side effects are the reason for discontinuation of the drug. A number of randomized trials have emphasized that severe side effects are mainly associated with the administration of high doses of AM, and therefore its use is often limited. It is noteworthy that over the half-century history of the use of AM, indications for its administration have significantly narrowed due to its high toxicity. In recent years, there has been a tendency to prescribe low doses of AM with regular monitoring of its effectiveness and the presence of side effects. The information presented in the review can be useful for the correct use of AM in clinical practice. The article also presents our own clinical observations of severe extracardiac side effects of AM. The complications mentioned above are most often associated with excessive intake of AM, and they can be avoided or minimized by the careful adherence to the minimum maintenance dose. According to up-to-date guidelines, before prescribing any antiarrhythmic drug, it is necessary to carefully weigh not only the expected direct effect, but also take into account its possible side effects and complications.

**Key words:** amiodarone, side effect, complication.





Рис. 1. Фото хворих з аміодарон-індукованим алергійним дерматитом: А – пацієнт 1; Б – пацієнт 2.

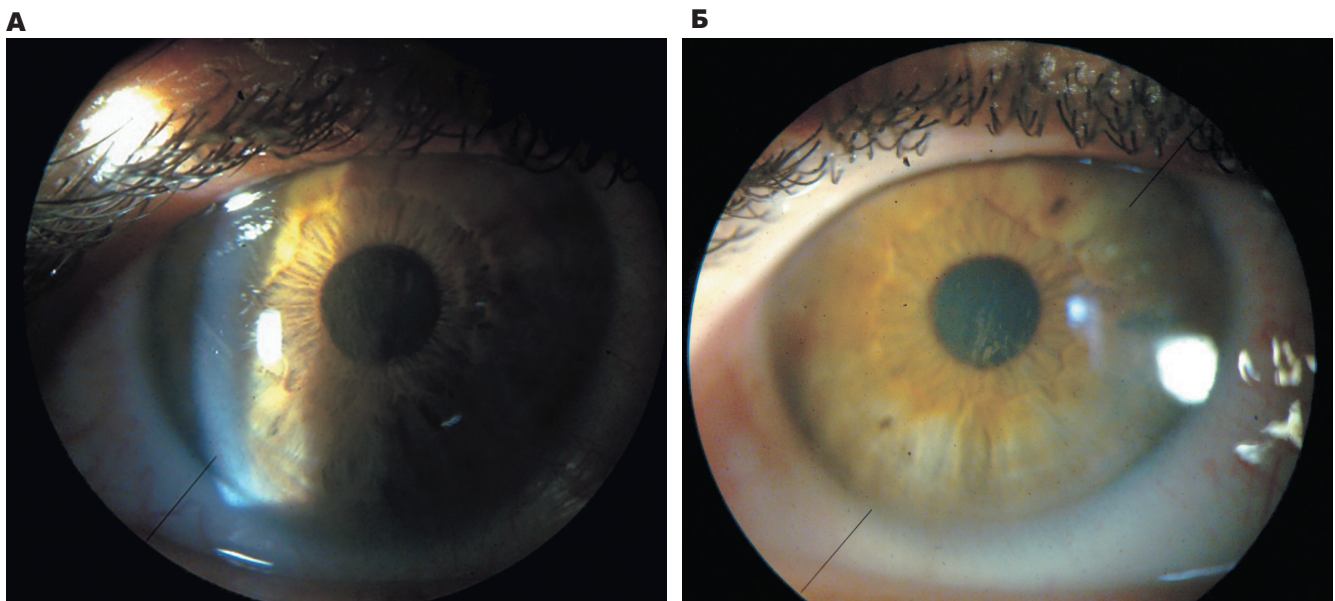


Рис. 2. Кератопатія – вкраплення коричневого кольору в поверхневому субепітеліальному шарі рогівки, які поширюються на центральну і нижню зони: А – ліве око; Б – праве око.

УДК 616.127-005.8.001

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.6.4168>

## Універсальне визначення інфаркту міокарда

Документ базується на основі четвертого універсального визначення інфаркту міокарда, створеного спільно фахівцями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) / Американської колегії кардіологів (АКК) / Американської кардіологічної асоціації (АНА) та робочої групи Всесвітньої федерації серця (ВФС)

Адаптація для України проведена робочою групою  
Всеукраїнської асоціації кардіологів України  
та Асоціації з невідкладної кардіології:

О.М. Пархоменко (голова групи), К.М. Амосова, С.О. Андрієвська,  
Б.І. Голобородько, С.В. Журба, О.А. Коваль, І.В. Кузнецов,  
О.І. Іркін, М.П. Копиця, Я.М. Лутай, Я.В. Малиновський,  
В.З. Нетяженко, А.В. Руденко, М.Ю. Соколов, В.К. Ташук,  
С.М. Фуркало, В.Й. Целуйко, В.О. Шумаков, А.В. Ягенський

**Ключові слова:** експертний консенсусний документ; інфаркт міокарда; ІМ 1-го типу; ІМ 2-го типу; ІМ 3-го типу; ІМ типу 4а; ІМ типу 4б; ІМ типу 4с; ІМ 5-го типу; серцевий тропонін; ураження міокарда; рецидивний інфаркт міокарда; повторний інфаркт міокарда; пошкодження міокарда, пов'язане з процедурами на серці; синдром Такоубо; інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій (MINOCA)

Пархоменко Олександр Миколайович,  
чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.,  
завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії  
ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології  
імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ  
E-mail: [aparkhomenko@yahoo.com](mailto:aparkhomenko@yahoo.com)

Стаття надійшла до редакції 9 листопада 2021 р.

© О.М. Пархоменко, К.М. Амосова, С.О. Андрієвська, Б.І. Голобородько, С.В. Журба, О.А. Коваль, І.В. Кузнецов, О.І. Іркін, М.П. Копиця, Я.М. Лутай, Я.В. Малиновський, В.З. Нетяженко, А.В. Руденко, М.Ю. Соколов, В.К. Ташук, С.М. Фуркало, В.Й. Целуйко, В.О. Шумаков, А.В. Ягенський, 2021



## 1. Універсальне визначення пошкодження міокарда та інфаркту міокарда

### Універсальне визначення пошкодження міокарда та інфаркту міокарда

#### Критерії пошкодження міокарда

Термін «пошкодження міокарда» слід використовувати при підвищенні рівня серцевого тропоніну (сТн) принаймні при одному значенні, що перевищує 99-й перцентиль верхньої межі норми (ВМН). Пошкодження міокарда вважають гострим, якщо спостерігається динамічне збільшення та/або зниження рівня сТн

#### Критерії гострого інфаркту міокарда (ІМ 1-го, 2-го і 3-го типів)

Термін «гострий інфаркт міокарда» слід застосовувати, коли існує гостре пошкодження міокарда з клінічними ознаками гострої ішемії міокарда і при виявленні збільшення та/або зниження рівня сТн, принаймні при одному значенні, що перевищує ВМН. Додатково має реєструватися принаймні одна з таких ознак:

- Нові ішемічні зміни на ЕКГ
- Поява патологічних зубців Q
- Виявлення за допомогою методів візуалізації нових ділянок нежиттєздатного міокарда або нової аномалії руху регіонарної стінки, що відповідає ішемічній етіології
- Ідентифікація тромбу в коронарній артерії за допомогою ангіографії або при розтині (не для ІМ 2-го або 3-го типу)

Виявлення при розтині ознак гострого атеротромбозу в артеріях, які живлять ділянку міокарда, уражену інфарктом, відповідає критерію ІМ 1-го типу

ІМ 2-го типу діагностується на підставі наявності доказів невідповідності між потребою в кисні та його доставкою за відсутності ознак гострого атеротромбозу

Діагноз ІМ 3-го типу встановлюється в разі серцево-судинної смерті в пацієнтів з попередніми симптомами, характерними для ішемії міокарда, та імовірно новими ішемічними змінами на ЕКГ до моменту отримання результатів визначення концентрації сТн або до моменту її порушення

#### Критерії інфаркту міокарда, пов'язаного з процедурами на коронарних артеріях (ІМ 4-го і 5-го типів)

Інфаркт міокарда, пов'язаний з черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ), називається ІМ типу 4а

Інфаркт міокарда, пов'язаний з аортокоронарним шунтуванням (АКШ), називається ІМ 5-го типу

ІМ, пов'язаний з коронарною процедурою, який розвинувся протягом  $\leq 48$  годин після індексного втручання, підтверджується при підвищенні концентрації сТн більше ніж у 5 разів для ІМ типу 4а та більше ніж у 10 разів для ІМ 5-го типу порівняно з ВМН (у пацієнтів з нормальними початковими величинами концентрації). У пацієнтів з підвищеною концентрацією сТн перед процедурою, у яких концентрація сТн була стабільною (коливалася у межах  $\leq 20\%$ ) або зниженою, для верифікації діагнозу необхідно підвищення концентрації тропоніну більше ніж у 5 разів, або більше ніж у 10 разів, а зміна порівняно з початковою величиною повинна становити  $> 20\%$ . Крім того, повинна бути присутньою принаймні одна з таких ознак:

- Нові ішемічні зміни на ЕКГ (цей критерій стосується лише ІМ типу 4а)
- Поява нових патологічних зубців Q
- Результати візуалізації вказують на наявність ділянки нежиттєздатного міокарда, яка ймовірно є новою та характерною для ураження ішемічної етіології
- Результати ангіографії вказують на розвиток процедурних ускладнень, які порушують кровоплин, наприклад, таких як розшарування коронарних артерій, оклюзія великої епікардіальної артерії або шунта, тромботична оклюзія бічної гілки, порушення колатерального кровоплину або дистальна емболізація

Ізольована поява нових патологічних зубців Q може розглядатися як прояв ІМ типу 4а або ІМ 5-го типу, якщо це відбулося після процедури ревааскуляризації та супроводжується збільшенням концентрації сТн, але таке підвищення не досягає зазначених вище граничних величин для ЧКВ та АКШ

Іншими підтипами ІМ 4-го типу є ІМ типу 4б, що розвивається внаслідок тромбозу стента, а також ІМ типу 4с, що розвивається внаслідок рестенозу стента

Пов'язаний з процедурою тромб, виявлений при розтині, відповідає критеріям ІМ типу 4а або критеріям ІМ типу 4б, якщо було виявлено тромбоз стента

#### Критерії раніше перенесеного або безсимптомного/нерозпізаного інфаркту міокарда

Діагностувати раніше перенесений або безсимптомний/нерозпізаний ІМ дозволяє відповідність одному з таких критеріїв:

- Наявність патологічних зубців Q із симптомами або без симптомів у разі відсутності інших причин, крім ішемії
- Результати візуалізації вказують на наявність ділянки нежиттєздатного міокарда, яка є характерною для ураження ішемічної етіології
- Патологоанатомічні ознаки, що підтверджують попередній ІМ

АКШ – аортокоронарне шунтування; сТн – серцевий тропонін; ЕКГ – електрокардіограма; ІМ – інфаркт міокарда; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; ВМН – верхня межа норми. \* 99 перцентиль ВМН – це рівень сТн, нижчий від якого будуть мати 99 зі 100 осіб здорової популяції. Надалі в документі використано тільки формулювання «верхня межа норми» замість 99-перцентилу ВМН для спрощення клінічного опису і сприйняття даних.

## 2. Вступ

Посмертні дослідження наприкінці 19-го століття продемонстрували можливий зв'язок між тромботичною оклюзією коронарної артерії та інфарктом міокарда (ІМ) [1]. Проте тільки на початку 20-го століття нашими співвітчизниками проф. В.П. Образцовим та проф. М.Д. Стражеском була вперше описана клінічна симптоматика тромбозу коронарних артерій [2]. Через 2 роки зв'язок між утворенням тромбу в коронарній артерії та клінічними ознаками, які характерні для гострого ІМ, були описані також J.V. Herrick у США [3]. Незважаючи на ці важливі клінічні спостереження, минуло чимало часу до загального визнання цих праць, частково завдяки одному дослідженню, в якому в третині померлих пацієнтів з ІМ при розтині не було виявлено тромбів у коронарних артеріях [4].

Протягом багатьох років використовувалося кілька різних визначень ІМ, що призводило до суперечок та плутанини. Вперше загальновизнане визначення ІМ створила робоча група Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 1950–70-х роках. Воно, в основному, базувалося на електрокардіографічних критеріях та було призначене для епідеміологічного використання [5]. Це визначення з незначними змінами до сьогодні використовується в епідеміологічних дослідженнях [6–8]. Після впровадження більш чутливих серцевих біомаркерів Європейське товариство кардіологів (ЄТК) і Американська колегія кардіологів (АКК) активно співпрацювали для створення нового визначення ІМ з використанням біохімічного та клінічного підходів. Згідно з цим визначенням ІМ слід вважати пошкодження міокарда, виявлене на підставі підвищення рівня серцевих біомаркерів в умовах гострої ішемії міокарда [9]. На основі цього принципу у 2007 р. створений консенсусний документ з універсальним визначенням ІМ, в якому вперше визначені п'ять типів ІМ [10]. Цей документ був схвалений ЄТК, АКК, Американською кардіологічною асоціацією (АКА), Всесвітньою федерацією серця (ВФС) та прийнятий ВООЗ [11]. Розроблення і впровадження більш чутливих лабораторних методів для визначення маркерів пошкодження міокарда зумовили необхідність перегляду цього документа.

Пошкодження міокарда, яке визначається за підвищенням концентрації серцевого тропоніну (сТн), часто трапляється в клінічній практиці та супроводжується несприятливим прогнозом [13, 14]. Пошкодження міокарда є обов'язковою умовою для діагностики ІМ, але може бути і самостійним явищем. Неішемічні пошкодження можуть бути вторинними по відношенню до

багатьох захворювань серця, таких як міокардит, або можуть бути пов'язані з некардіальною патологією, наприклад, нирковою недостатністю [15]. Тому в пацієнтів з підвищеною концентрацією сТн треба відрізнити неішемічне пошкодження міокарда від одного з типів ІМ. Пошкодження міокарда слід діагностувати за відсутності чітких даних на підтвердження ішемії серцевого м'яза. Цей діагноз можна буде змінити, якщо при подальшій оцінці буде відзначатися відповідність критеріям ІМ. У поточному консенсусному документі «Універсальне визначення інфаркту міокарда» відображуються ці міркування при дотриманні клінічного підходу до визначення ІМ.

---

### Клінічні критерії ІМ

Клінічне визначення ІМ вказує на наявність гострого пошкодження міокарда, виявленого на підставі порушення серцевих біомаркерів за наявності ознак гострої ішемії міокарда

---

## 3. Виявлення біомаркерів пошкодження міокарда та інфаркту міокарда

Серцеві тропоніни І (сТнІ) і Т (сТнТ) є компонентами скорочувального апарату кардіоміоцитів, тому є високоспецифічними маркерами ушкодження міокарда [21, 22]. Утім при визначенні рівня сТнТ можуть детектуватися деякі білки скелетної мускулатури, що може в деяких ситуаціях приводити до підвищення концентрації сТнТ при пошкодженні скелетної мускулатури [23–27]. Збільшення концентрації сТнІ при пошкодженні інших тканин, окрім міокарда, не спостерігалось. У клінічній практиці тропоніни І і Т [12, 21, 22, 30] є найкращими біомаркерами пошкодження міокарда, особливо при використанні високочутливих тестів для їх визначення [22]. Інші біомаркери, наприклад МВ-ізоформа креатинфосфокінази, аспаратамінотрансфераза тощо, є менш чутливими і менш специфічними [31]. Пошкодження міокарда підтверджується при підвищенні концентрації тропоніну крові вище ВМН [12, 21, 22, 30]. Пошкодження може бути гострим, про що свідчить динамічне зростання та/або зниження величин сТн протягом нетривалого часу, або хронічним, про що свідчить постійно підвищена концентрація маркерів.

---

### Критерії пошкодження міокарда

Пошкодження міокарда визначається як підвищення концентрації тропоніну в крові до величини, що перевищує ВМН. Пошкодження вважається гострим, якщо спостерігається динамічне підвищення та/або зниження концентрації тропоніну протягом нетривалого часу

---

Хоча підвищення рівня сТн відображає пошкодження міокардіальних клітин, воно не вказує на основні патофізіологічні механізми цього пошкодження [32–34]. Причиною вивільнення структурних білків із міокарда можуть бути як некроз або апоптоз кардіоміоцитів (КМЦ), так і вивільнення з КМЦ продуктів деградації сТн, підвищення проникності клітинної мембрани або утворення та вивільнення мембранних везикул [35]. Незалежно від механізму, гостре пошкодження міокарда, спричинене його ішемією, що супроводжується збільшенням та/або зниженням концентрації сТн, коли принаймні одне значення перевищує ВМН, вважається гострим ІМ [12, 21, 22, 30] (рис. 1).

У табл. 1 наводяться ішемічні або неішемічні стани міокарда, що супроводжуються підвищенням концентрації сТн. При різних клінічних ситуаціях іноді складно виділити конкретний окремий механізм (або кілька механізмів) пошкодження міокарда. У такому випадку в карті пацієнта необхідно описати багато чинників, що призвели до пошкодження міокарда.

#### 4. Клінічні прояви інфаркту міокарда

Початок ішемії міокарда є першим кроком у розвитку ІМ і результатом дисбалансу між спожи-

ванням кисню та потребою в ньому. У клінічних умовах ішемію міокарда найчастіше можна ідентифікувати на підставі анамнезу пацієнта і за даними ЕКГ. Можливі симптоми ішемії охоплюють різні комбінації дискомфорту в ділянці грудної клітки, верхніх кінцівок, нижньої щелепи або епігастрію під час фізичного напруження, в стані спокою або ішемічні еквіваленти, такі як задишка або втома. Часто дискомфорт є дифузним; не локалізованим, не позиційним і не посилюється при русі. Проте ці симптоми не є специфічними для ішемії міокарда і можуть спостерігатися при інших станах, наприклад, при шлунково-кишкових, неврологічних, легневих або скелетно-м'язових розладах. ІМ може супроводжуватися атиповими симптомами, такими як серцебиття або зупинка серця, або може навіть не мати симптомів [12]. Дуже короткі епізоди ішемії, які є занадто короткими, щоб викликати некроз, також можуть призводити до вивільнення та підвищення сТн. Залучені КМЦ можуть згодом загинути внаслідок апоптозу [42].

Якщо ішемія міокарда виявляється клінічно або на підставі змін на ЕКГ разом з пошкодженням міокарда, що виявляється підвищенням та/або зниженням концентрації сТн, то найбільш правильним буде діагноз гострого ІМ. Якщо ішемія міокарда клінічно не виявляється, то підвищення



Рис. 1. Спектр ушкоджень міокарда – від відсутності пошкодження до інфаркту міокарда. Ці категорії пошкодження міокарда можуть охоплювати різні клінічні ситуації, наприклад, шлуночкова тахікардія, серцева недостатність, захворювання нирок, гіпотензія / шок, гіпоксемія та анемія. <sup>a</sup> Відсутність пошкодження міокарда = концентрація сТн  $\leq$  ВМН або не виявляється. <sup>b</sup> Пошкодження міокарда = концентрація сТн  $>$  ВМН. <sup>c</sup> Інфаркт міокарда = клінічний доказ ішемії міокарда і підвищення та/або падіння концентрації сТн  $>$  ВМН.

Таблиця 1

**Причини підвищення концентрації серцевого тропоніну через пошкодження міокарда**

|  |
|--|
| <b>Пошкодження міокарда, пов'язане з гострою ішемією міокарда</b>  |
| Розрив атеросклеротичної бляшки з тромбозом  |
| <b>Пошкодження міокарда, пов'язане з гострою ішемією міокарда внаслідок порушення балансу доставки/споживання кисню</b>  |
| <b>Зниження перфузії міокарда, наприклад</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спазм коронарних артерій, мікрovasкулярна дисфункція</li> <li>• Емболізація коронарної артерії</li> <li>• Розшарування коронарної артерії</li> <li>• Стійка брадіаритмія</li> <li>• Гіпотензія або шок</li> <li>• Дихальна недостатність</li> <li>• Тяжка анемія</li> </ul>   |
| <b>Підвищення споживання кисню міокардом, наприклад</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стійка тахіаритмія</li> <li>• Тяжка гіпертензія з гіпертрофією лівого шлуночка або без неї</li> </ul>   |
| <b>Інші причини пошкодження міокарда</b>   |
| <b>Серцеві причини, наприклад</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Серцева недостатність</li> <li>• Міокардит</li> <li>• Кардіоміопатія (будь-якого типу)</li> <li>• Синдром Такоцубо</li> <li>• Процедура коронарної реваскуляризації</li> <li>• Процедура на серці, крім реваскуляризації</li> <li>• Катетерна абляція</li> <li>• Розряд дефібрилятора</li> <li>• Забій (контузія) серця</li> </ul>                          |
| <b>Системні стани, наприклад</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сепсис, інфекційне захворювання</li> <li>• Хронічне захворювання нирок</li> <li>• Інсульт, субарахноїдальний крововилив</li> <li>• Легенева емболія, легенева гіпертензія</li> <li>• Інфільтративні захворювання, такі як амілоїдоз, саркоїдоз</li> <li>• Хіміотерапія</li> <li>• Критичний стан пацієнта</li> <li>• Значне фізичне навантаження</li> </ul> |

концентрації сТн може вказувати або на гостре пошкодження, якщо рівень сТн збільшується та/або знижується, або на хронічне тривале пошкодження, якщо його рівень не змінюється [14].

Пацієнти з підозрою на гострий коронарний синдром (ГКС), у яких ІМ було заперечено на підставі нормальної концентрації сТн, можуть мати нестабільну стенокардію або альтернативний діагноз. Цих пацієнтів необхідно обстежити та провести відповідне лікування [11, 43].

**5. Клінічна класифікація інфаркту міокарда**

З практичної точки зору в клінічній практиці виділяють ІМ з підйомом сегмента ST – дискомфорт у грудній клітці або інші симптоми ішемії та нова елевація сегмента ST у двох суміжних відведеннях або нова блокада лівої або правої ніжки пучка Гіса з ішемічними порушеннями реполяризації (див. розділ 27). На відміну, відсутність елевації сегмента ST у пацієнтів із симптомами ішемії та підвищенням кардіоспецифічних маркерів зазвичай розцінюється як ІМ без елевації сегмента ST. Категорії пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST, ІМ без елевації сегмента ST або з нестабільною стенокардією зазвичай залучають у концепцію ГКС. На додаток ІМ можна класифікувати на типи на підставі патологічних, клінічних і прогностичних відмінностей, а також різних стратегій лікування.

**5.1. Інфаркт міокарда 1-го типу**

ІМ, викликаний атеротромбозом коронарних артерій і зазвичай обумовлений руйнуванням атеросклеротичної бляшки (розривом або ерозією), позначається як ІМ 1-го типу. Відносна роль атеросклерозу і тромбозу як причини ураження істотно розрізняється, а динамічний тромботичний компонент може призвести до дистальної коронарної емболізації, викликаючи некроз міоцитів [44, 45]. Розрив бляшки може ускладнюватися не тільки внутрішньокоронарним тромбозом, а й крововиливом у бляшку через пошкоджену поверхню (рис. 2) [44, 45].

**Критерії ІМ 1-го типу**

Динамічне збільшення та/або зниження концентрації сТн за наявності принаймні однієї величини, що перевищує ВМН, а також принаймні однієї з таких ознак:

- Симптоми гострої ішемії міокарда
- Нові ішемічні зміни на ЕКГ
- Поява патологічних зубців Q
- Виявлення за допомогою методів візуалізації нових ділянок нежиттєздатного міокарда або нової аномалії руху регіонарної стінки, що відповідає ішемічній етіології
- Ідентифікація тромбу в коронарній артерії за допомогою ангіографії, включаючи внутрішньокоронарне зображення, або при розтині<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Посмертне виявлення атеротромбозу в артерії, яка живить зону ІМ, або виявлення при макроскопічному дослідженні великої обмеженої ділянки некрозу з внутрішньоміокардіальними крововиливами або без них, відповідає критеріям ІМ 1-го типу незалежно від величини концентрації сТн.

**5.2. Інфаркт міокарда 2-го типу**

В основі ІМ 2-го типу лежить ішемічне пошкодження міокарда, обумовлене невідповідністю між можливостями доставки та потребами міокарда в кисні [10, 12], що втім не обумовлено гострим порушенням цілісності атеросклеротичної бляшки. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) деякі

## Інфаркт міокарда 1-го типу

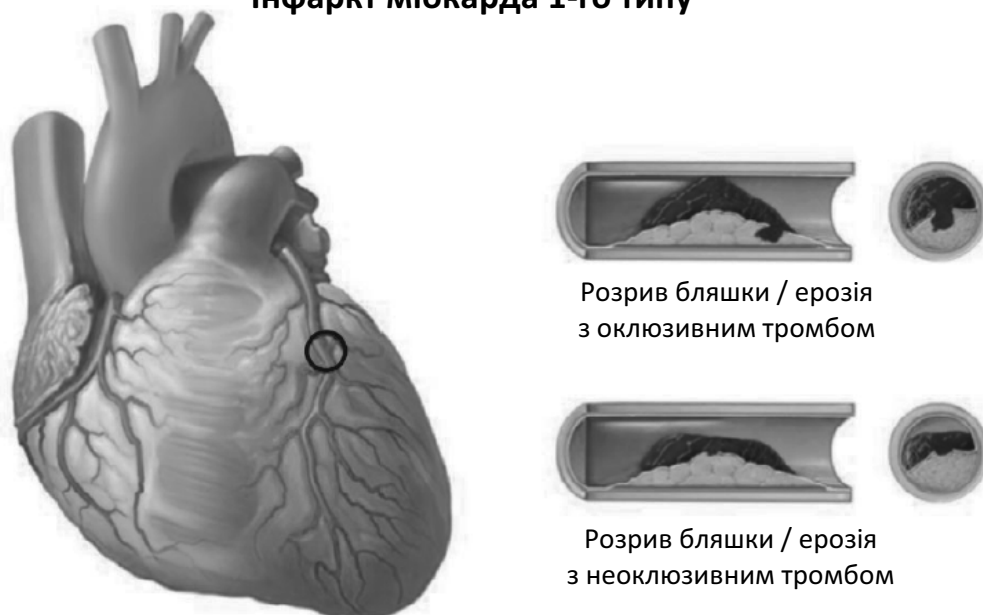


Рис. 2. Атеротромбоз як причина розвитку інфаркту міокарда 1-го типу.

стресові чинники, такі як гостра шлунково-кишкова кровотеча зі стрімким падінням рівня гемоглобіну або стійка тахіаритмія, можуть призвести до пошкодження міокарда та стати причиною ІМ 2-го типу. Це пов'язано з недостатнім припливом крові до міокарда для задоволення підвищених потреб міокарда в кисні через вплив стресового чинника. У окремих пацієнтів ішемічний поріг може суттєво відрізнитися залежно від величини стресорного чинника, наявності некардіальних супутніх захворювань і ступеня вираження ІХС та структурної патології серця. Більшість пацієнтів з ІМ 2-го типу мали ІМ без підйому сегмента ST, елевацію сегмента ST виявляли у 3–24 % пацієнтів [53].

У дослідженнях відзначали різну частоту ІМ 2-го типу залежно від критеріїв, що використовувалися для діагностики, але в більшості досліджень було продемонстровано вищу частоту ІМ 2-го типу серед жінок. Вірогідність смерті протягом коротко- та довготривалого спостереження серед пацієнтів з ІМ 2-го типу в більшості досліджень була вищою, ніж у пацієнтів з ІМ 1-го типу, через велику кількість супутніх станів [49–57]. У пацієнтів з ІМ 2-го типу, яким проводили діагностичну ангіографію, досить часто виявляли коронарний атеросклероз, що значно погіршувало прогноз цих хворих [54–57], тому бажано оцінювати ступінь вираження коронарних уражень та необхідність ревазуляризації у всіх пацієнтів з ІМ 2-го типу. У деяких випадках причиною ІМ 2-го типу була емболія коронарних артерій тромбами, кальцієм або вегетаціями з передсердь, клапанів або шлуночків. Також причиною ІМ 2-го типу може

бути часткова або повна обтурація просвіту коронарної артерії при розшаруванні висхідної аорти або спонтанне розшарування коронарної артерії з інтрамуральними гематомами або без таких, що призводить до значного обмеження коронарного кровоплину. Останній варіант розвитку ІМ більш характерний для молодих жінок (рис. 3) [58].

При диференціальній діагностиці ІМ 1-го типу та ІМ 2-го типу потрібно враховувати всю наявну клінічну інформацію. При встановленні діагнозу ІМ 2-го типу слід враховувати його контекст і механізми (рис. 4). Дисбаланс між постачанням та потребою міокарда в кисні, обумовлений гострою ішемією міокарда, може бути багатофакторним явищем, пов'язаним або зі зменшенням перфузії міокарда через стабільний атеросклероз коронарних артерій без розриву бляшок, спазм коронарної артерії, коронарну мікросудинну дисфункцію (яка охоплює ендотеліальну дисфункцію, дисфункцію гладеньких м'язів і дерегуляцію симпатичної іннервації), коронарну емболію, розшарування коронарної артерії з інтрамуральними гематомами або без них, інші механізми, які знижують надходження кисню, такі як виражена брадіаритмія, дихальна недостатність з тяжкою гіпоксемією, тяжка анемія та гіпотензія/шок; або зі збільшенням потреби міокарда в кисні через тривалу тахіаритмію або тяжку гіпертензію з гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) або без неї. У пацієнтів, яким проводять своєчасну коронарну ангіографію, при диференціюванні ІМ 2-го типу та ІМ 1-го типу може бути корисним виявлення розриву бляшки з тромбом в артерії, пов'язаний з інфарктом, але для встановлення діа-

## Інфаркт міокарда 2-го типу

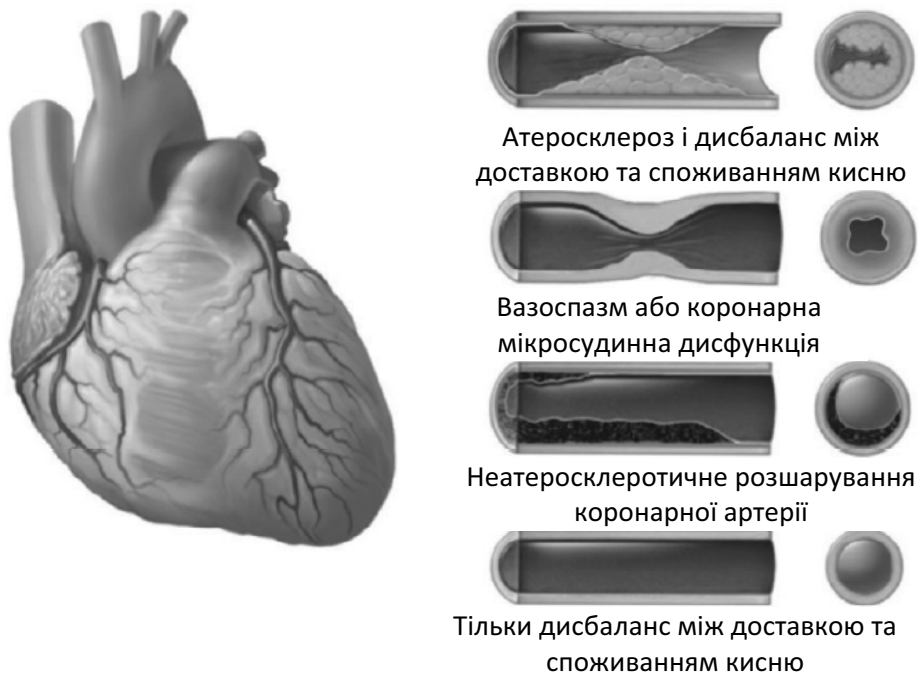


Рис. 3. Варіанти розвитку інфаркту міокарда 2-го типу.



Рис. 4. Структура інфаркту міокарда 2-го типу з урахуванням клінічного контексту та патофізіологічних механізмів, пов'язаних з гострою ішемією міокарда. Наведену вище ілюстрацію було взято та модифіковано зі статті J.L. Januzzi та Y. Sandoval [59].

гнозу ІМ 2-го типу ангіографія не завжди є остаточною, клінічно показаною або необхідною.

#### Критерії ІМ 2-го типу

Підвищення та/або зниження концентрації сТн за наявності принаймні однієї величини, що перевищує ВМН, а також ознаки дисбалансу між доставкою та споживанням кисню міокардом, не пов'язаного з коронарним тромбозом, а також наявність одного із таких порушень:

- Симптоми гострої ішемії міокарда
- Нові ішемічні зміни на ЕКГ
- Поява патологічних зубців Q
- Виявлення за допомогою методів візуалізації нових ділянок нежиттєздатного міокарда або нової аномалії руху регіонарної стінки, що відповідає ішемічній етіології

У гострих ситуаціях доцільно проводити лікування, спрямоване на усунення дисбалансу між надходженням та потребою в кисні, що лежить в основі ішемії. Таке лікування може передбачати корекцію об'єму, контроль артеріального тиску, введення препаратів крові, контроль частоти серцевих скорочень та підтримку дихання [47, 48]. Залежно від клінічної ситуації може призначатися дослідження коронарних судин для оцінки ймовірності ІХС. У разі її виявлення можуть застосовуватися рекомендації для лікування ІМ відповідно до змін ЕКГ, що свідчать про ІМ з елевацією або без елевації сегмента ST [46, 47]. Проте в разі відсутності ІХС переваги стратегій для зменшення серцево-судинного ризику при ІМ 2-го типу залишаються невизначеними.

#### 5.3. Інфаркт міокарда 2-го типу та пошкодження міокарда

У клінічній практиці часто трапляються ІМ 2-го типу та пошкодження міокарда, і обидва ці стани супроводжуються несприятливими наслідками [13, 14, 49, 51, 56]. На рис. 5 зображено концептуальну модель для полегшення розуміння клінічної різниці між гострим ішемічним пошкодженням міокарда з атеротромбозом або без нього (ІМ 1-го типу або ІМ 2-го типу) та станами без гострого ішемічного пошкодження серця. Для діагностики гострого ІМ потрібна наявність картини збільшення та/або зменшення концентрації сТн. При гострому пошкодженні міокарда також може спостерігатися подібна картина, але якщо пошкодження є пов'язаним зі структурною патологією серця, то концентрація сТн може бути стабільною та не змінюватися. ІМ 2-го типу та неішемічне пошкодження міокарда можуть співіснувати. Слід визнати, що деякі патологічні стани можуть відповідати ситуаціям з обох боків діаграми, наприклад при гострій серцевій недостатності, яка виникає внаслідок гострої ішемії міокарда. Проте підвищення рівнів сТн в умовах гострої та/або хронічної серцевої недостатності краще класифікувати як пошкодження міокарда.

#### 5.4. Інфаркт міокарда 3-го типу

Для встановлення діагнозу ІМ надзвичайно важливим є визначення рівня серцевих біомаркерів у крові [10, 12]. Проте в пацієнтів можуть виявлятися типові ознаки ішемії міокарда / інфаркту, включаючи можливі нові ішемічні зміни на ЕКГ або фібриляцію шлуночків, і вони можуть померти ще до того, як у них можна буде взяти кров для визначення рівня серцевих біомаркерів; або пацієнт може померти незабаром після появи симптомів, ще до того, як відбудеться підвищення концентрації біомаркерів. У таких пацієнтів діагностується ІМ 3-го типу, якщо підозра на випадок гострої ішемії міокарда є високою, навіть за відсутності ознак ІМ на підставі серцевих біомаркерів [10, 12]. Ця категорія дозволяє відокремити фатальні випадки ІМ від набагато більшої групи випадків раптової смерті, які можуть мати кардіальну (неішемічну) або некардіальну етіологію. У випадках, коли було діагностовано ІМ 3-го типу, а при подальшому розтині виявилися ознаки недавнього ІМ зі свіжим або недавнім тромбом в артерії, пов'язаний з інфарктом, ІМ 3-го типу необхідно перекласифікувати на ІМ 1-го типу. Спеціальні дослідження, присвячені визначенню поширеності ІМ 3-го типу, є рідкісними, але в одному дослідженні було показано, що річна захворюваність становить нижче 10/100 000 людино-років, а частота становить 3–4 % серед усіх типів ІМ [60].

#### Критерії ІМ 3-го типу

Пацієнти, які померли від патології серця із симптомами, що вказують на ішемію міокарда, і які супроводжувалися можливо новими ішемічними змінами на ЕКГ або фібриляцією шлуночків. Вони померли ще до того, як можна було взяти зразки крові для аналізу біомаркерів або до того, як можна було б ідентифікувати збільшення концентрації серцевих біомаркерів, або виявити ІМ при розтині

#### 6. Пошкодження міокарда, пов'язане з процедурами на коронарних артеріях

Пошкодження міокарда у зв'язку з процедурами на серці, пов'язаними з реваскуляризацією коронарних артерій, такими як черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), аортокоронарне шунтування (АКШ), може за часом розвитку збігатися з проведенням самої процедури, що відображує перипроцедурні проблеми. Вони можуть виникнути пізніше, що свідчить про ускладнення, пов'язане зі встановленням пристрою, наприклад ранній або пізній тромбоз стента, чи рестеноз у зоні стента, оклюзію або стеноз шунта після АКШ. Проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця з пізнім посиленням гадолінієм дозволяє оцінити процедурне пошкодження міо-



Рис. 5. Модель для інтерпретації пошкодження міокарда. Пороги ішемії суттєво розрізняються залежно від величини стресорного чинника та тяжкості основної патології серця. <sup>а</sup> У відповідному клінічному контексті «стабільна концентрація» означає варіації концентрації сТн  $\leq 20\%$ . <sup>б</sup> «Ішемія» означає наявність ознак та/або симптомів клінічної ішемії міокарда.

карда [61–63]. При кількісній оцінці процедурного пошкодження за допомогою цього МРТ-дослідження до і невдовзі після ЧКВ або АКШ було встановлено, що ознаки процедурного пошкодження міокарда відзначаються у 32 % пацієнтів [63]. Крім того, було показано, що при проведенні МРТ серця ознаки процедурного пошкодження міокарда спостерігаються в пацієнтів з підвищеною концентрацією сТнІ після ЧКВ або після АКШ [61, 62]. З цієї причини збільшення концентрації сТн, виявлене після процедури коронарної ревазуляризації, може відображувати процедурне пошкодження міокарда. Для надійного встановлення наявності гострого процедурного пошкодження міокарда важливо, щоб концентрація сТн до оцінки зберігалася стабільною, якщо її початкова величина перед процедурою перевищувала 99-й перцентиль ВМН. При проведенні втручання в пацієнта з випадком гострого ІМ неможливо визначити, що саме при-

звело до збільшення концентрації сТн та яка частина цього збільшення обумовлена ІМ, а яка – проведенням процедури.

#### Критерії пошкодження міокарда внаслідок проведення процедури на серці

Пошкодження міокарда при процедурах на серці визначається на підставі збільшення концентрації сТн більше ВМН у пацієнтів з його нормальними початковими величинами, або на підставі збільшення на 20 % і вище концентрації сТн порівняно з початковою величиною, якщо вона перевищувала ВМН, але була стабільною або знижувалася

У значній кількості пацієнтів після ЧКВ відбувається підвищення концентрації сТн – приблизно на 20–40 % при стабільній ІХС або на 40–50 % при ІМ [64]. Появу процедурного пошкодження міокарда можна виявити шляхом вимірювання концентрації сТн перед процедурою і через 3–6 годин після процедури. Якщо при другому



вимірюванні концентрація збільшилася, то необхідно брати подальші проби крові для документування максимальної величини концентрації сТн. Збільшення концентрації після проведення процедури може однозначно вказувати на процедурне пошкодження міокарда лише в тому разі, якщо концентрація сТн перед процедурою була нормальною ( $\leq$  ВМН), або якщо вона була стабільною або зменшувалася. У пацієнтів з ГКС, яким проводять невідкладну процедуру ревазуляризації коронарних артерій та для яких було отримано тільки одну початкову величину до процедури, і вона була нормальною або помірно підвищеною, подальше збільшення концентрації після процедури, яка продовжує збільшуватися, потрібно розцінювати як наслідок випадку ішемії. Недавні дані підтверджують важливість підвищення концентрації сТн перед процедурою як прогностичного маркера в пацієнтів з підвищеними величинами концентрації після процедури [65]. Для діагностики процедурного пошкодження міокарда в клінічних умовах за наявності тільки однієї величини концентрації сТн, визначеної перед процедурою, концентрація сТн після процедури повинна бути стабільною або повинна знижуватися, а потім – збільшуватися до величини, що перевищує ВМН. Якщо концентрація не повернулася до початкової величини, то ступінь збільшення має становити  $> 20\%$  при абсолютній величині  $> \text{ВМН}$ .

## 7. Інфаркт міокарда, пов'язаний з черезшкірним коронарним втручанням (інфаркт міокарда типу 4а)

Одного лише збільшення концентрації сТн після процедури достатньо для встановлення діагнозу процедурного пошкодження міокарда, але не для діагностики ІМ типу 4а. Для діагностики ІМ типу 4а вимагається підвищення концентрації сТн більш ніж у п'ять разів порівняно з ВМН у пацієнтів з нормальними початковими величинами концентрації або в пацієнтів з підвищеною концентрацією сТн перед процедурою, у яких концентрація залишається стабільною (варіації  $\leq 20\%$ ) або знижується. Концентрація сТн після процедури повинна підвищуватися на  $> 20\%$ , при цьому вона більш ніж у п'ять разів має перевищувати ВМН. Крім того, повинні спостерігатися ознаки нової ішемії міокарда або на підставі змін на ЕКГ чи даних, отриманих при візуалізації, або на підставі пов'язаних з процедурою ускладнень, які спричиняють зменшення коронарного кровоплину. Такими є розшарування коронарної артерії, оклюзія великої епікардіальної артерії або оклюзія / тромбоз її бічної гілки, порушення колатерального кровоплину, повільний потік або відсутність зво-

ротного потоку або дистальна емболізація. Використання високочутливих тестів для визначення концентрації сТн для діагностики ІМ типу 4а (та ІМ 5-го типу) є предметом активних досліджень. Існує багато тест-систем для визначення концентрації високочутливого сТн, які мають широкі динамічні діапазони. Для різних систем для аналізів можуть знадобитися різні критерії. Проте нещодавно було показано, що граничні моменти визначення концентрації високочутливого сТнТ є оптимальними для прогнозування серцево-судинних ускладнень через 30 днів і 1 рік, а також були близькими до п'ятикратного збільшення, запропонованого в документі «Третє універсальне визначення інфаркту міокарда» [12, 66, 67]. Іншими критеріями, які відповідають визначенню ІМ типу 4а, незалежно від величин концентрації високочутливого сТн або концентрації сТн, є утворення нових патологічних зубців Q або виявлені при розтині ознаки пов'язаного з процедурою недавнього тромбозу в інфарктзалежній артерії.

### Критерії пов'язаного з ЧКВ інфаркту міокарда через $\leq 48$ годин після проведення процедури (ІМ типу 4а)

ІМ, пов'язаний з коронарним втручанням, визначається на підставі збільшення концентрації сТн більш ніж у п'ять разів порівняно з ВМН у пацієнтів з нормальними початковими величинами. У пацієнтів з підвищеною концентрацією сТн перед процедурою, у яких концентрація залишається стабільною (варіації  $\leq 20\%$ ) або знижується, концентрація сТн після процедури повинна підвищуватися на  $> 20\%$ . Проте абсолютна величина після процедури повинна і надалі перевищувати принаймні в п'ять разів ВМН. Крім того, потрібна наявність однієї з таких ознак:

- Нові ішемічні зміни на ЕКГ
- Поява нових патологічних зубців Q<sup>a</sup>
- Виявлення за допомогою методів візуалізації нових ділянок нежиттєздатного міокарда або нової аномалії руху регіонарної стінки, що відповідає ішемічній етіології
- Результати ангіографії, які вказують на наявність процедурного ускладнення, що обмежує кровоплин, – розшарування коронарної артерії, оклюзія великої епікардіальної артерії або оклюзія/тромбоз її бічної гілки, порушення колатерального кровоплину або дистальна емболізація<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ізольована поява нових патологічних зубців Q відповідає критеріям ІМ типу 4а, якщо концентрація сТн є підвищеною та продовжує збільшуватися, але більше ніж у п'ять разів перевищує ВМН.

<sup>b</sup> Посмертне виявлення пов'язаного з процедурою тромбу в інфарктзалежній артерії або макроскопічно великої обмеженої ділянки некрозу з інтраміокардіальним крововиливом або без нього відповідає критеріям ІМ типу 4а.

## 8. Тромбоз стента, пов'язаний з черезшкірним коронарним втручанням (інфаркт міокарда типу 4б)

Однією з підкатегорій ІМ, пов'язаного з ЧКВ, є ІМ типу 4б внаслідок тромбозу стента, докумен-

тально підтвердженого при ангіографії або при розтині з використанням тих самих критеріїв, які застосовуються для ІМ 1-го типу. Важливо вказати час виникнення тромбозу стента / судинного каркасу залежно від часу проведення процедури ЧКВ. Пропонуються такі часові категорії: гострий – 0–24 год; підгострий – від > 24 годин до 30 днів; пізній – від > 30 днів до 1 року і дуже пізній – > 1 року після імплантації стента / судинного каркасу [68].

### **9. Рестеноз, пов'язаний з черезшкірним коронарним втручанням (інфаркт міокарда типу 4с)**

Іноді ІМ розвивається при ангіографії, рестенозі в стенті або рестенозі після балонної ангіопластики в ділянці інфаркту, для якого єдиним поясненням є ангіографія, оскільки жодних інших причин ураження або тромбу виявити не вдається. Цей тип ІМ, пов'язаного з ЧКВ, позначається як ІМ типу 4с і визначається як локальний або дифузний рестеноз або комплексне ураження, що супроводжується підвищенням та/або зниженням концентрації сТн при величинах, що перевищують ВМН, і при використанні тих самих критеріїв, які застосовуються для ІМ 1-го типу.

### **10. Інфаркт міокарда, пов'язаний з шунтуванням коронарної артерії (інфаркт міокарда 5-го типу)**

До пошкодження міокарда під час процедури АКШ можуть призвести різні чинники. Багато з них є пов'язаними з механізмами захисту серця від зниження коронарної перфузії, зі ступенем безпосереднього травматичного пошкодження міокарда, а також з будь-яким можливим ішемічним пошкодженням. З цієї причини слід очікувати збільшення концентрації сТн після всіх процедур АКШ [69, 70], що необхідно враховувати при порівнянні ступеня процедурного пошкодження міокарда після операції на серці та при менш інвазивних підходах. Залежно від того, як проводиться операція – з використанням штучного кровообігу або без нього, процедурне пошкодження міокарда виникає у 32–44 % пацієнтів після АКШ при кількісному визначенні за допомогою МРТ серця з пізнім посиленням гадолінієм [61, 63]. При визначенні площі під кривою та при рутинному вимірюванні концентрації сТн було продемонстровано високу лінійну залежність від об'єму нової ураженої ділянки, визначеної за допомогою МРТ серця з пізнім посиленням гадолінієм. Площа під кривою для креатинфосфокінази ізоформи МВ є також ефективним показником, хоча вона явно поступається концентрації сТнІ [69]. Проте такий зв'язок варіюється залежно від харак-

теру процедури, характеру кардіоплегії та конкретного методу аналізу, що використовується для визначення концентрації сТн. Дуже високі величини концентрації сТн найчастіше супроводжуються подіями, пов'язаними з коронарною артерією [61, 63, 69]. Таким чином, для виявлення процедурного пошкодження міокарда серцеві біомаркери і, особливо, концентрація сТн за наявності нової ішемії міокарда вважаються надійними параметрами для виявлення ІМ 5-го типу, але при цьому важко визначити конкретну граничну величину для всіх процедур і всіх тест-систем для вимірювання концентрації сТн. Для діагностики ІМ 5-го типу як граничну величину пропонується використовувати концентрацію сТн протягом перших 48 годин після АКШ, що більше ніж у 10 разів перевищує ВМН, при початкових нормальних величинах концентрації сТн. Важливо, щоб підвищення концентрації сТн після процедури супроводжувалося відповідними даними ЕКГ, ангіографії або методів візуалізації, що свідчать про нову ішемію міокарда/появу нових ділянок нежиттєздатного міокарда [71]. Така вища гранична величина для діагностики ІМ після АКШ, ніж для діагностики ІМ після ЧКВ (10-кратне перевищення ВМН порівняно з 5-кратним перевищенням після ЧКВ) була доволіно вибрана через виникнення практично неминучого пошкодження міокарда під час такої операції порівняно з ЧКВ.

Необхідно визнати, що після АКШ часто спостерігаються відхилення сегмента ST і зміни T-хвилі через виникнення епікардіального пошкодження, і ці показники не є надійними індикаторами ішемії міокарда в цій ситуації. Проте елевація сегмента ST з реципрокною депресією сегмента ST або іншими специфічними змінами на ЕКГ можуть бути більш надійними ознаками потенційного випадку ішемії.

#### **Критерії пов'язаного з АКШ інфаркту міокарда через ≤ 48 годин після проведення процедури (ІМ 5-го типу)**

ІМ, пов'язаний з АКШ, доволіно визначається на підставі збільшення концентрації сТн більш ніж у 10 разів порівняно з ВМН у пацієнтів з нормальними початковими величинами концентрації сТн. У пацієнтів з підвищеною концентрацією сТн перед процедурою, у яких концентрація залишається стабільною (варіації ≤ 20 %) або знижується, концентрація сТн після процедури повинна підвищуватися на > 20 %. Проте абсолютна величина після процедури повинна і надалі перевищувати принаймні в 10 разів ВМН. Крім того, потрібна наявність однієї з таких ознак:

- Поява нових патологічних зубців Q<sup>a</sup>
- Задokumentована при ангіографії нова оклюзія трансплантата або нова оклюзія нативної коронарної артерії
- Виявлення за допомогою методів візуалізації нових ділянок нежиттєздатного міокарда або нової аномалії руху регіонарної стінки, що відповідає ішемічній етіології

<sup>a</sup> Ізольована поява нових патологічних зубців Q відповідає критеріям ІМ 5-го типу, якщо концентрація сТн є підвищеною та продовжує збільшуватися, але менше ніж у 10 разів перевищує ВМН.

Значне ізольоване підвищення концентрації сТн протягом 48-годинного післяопераційного періоду, навіть за відсутності ЕКГ / ангіографічних або інших даних, що свідчать про ІМ, вказує на прогностично значуще процедурне пошкодження міокарда [72]. Наявність значного процедурного пошкодження міокарда в пацієнтів з оперативними проблемами (наприклад, труднощі з відведенням шунта, технічно складні анастомози в сильно кальцинованій аорті, наявність періопераційних ознак ішемії міокарда тощо) повинна спонукати до негайного клінічного аналізу процедури та/або до розгляду питання про додаткове діагностичне обстеження для виявлення можливого ІМ 5-го типу.

### **11. Інші визначення інфаркту міокарда, пов'язані з черезшкірним коронарним втручанням або шунтуванням коронарної артерії**

Не існує єдиної точки зору стосовно граничних величин концентрації сТн або концентрації високочутливого сТн, які б дозволили чітко відізнати пошкодження міокарда внаслідок проведення процедури на серці від ІМ. Розрізнення проводиться на підставі пошкодження, спричиненого ускладненням під час процедури, що обмежує потік та призводить до достатньої ішемії міокарда для розвитку ІМ, пов'язаного з процедурою. Розмір ураження визначатиме ступінь вивільнення сТн. При проведенні клінічних досліджень різні дослідники для діагностики перипроцедурного ІМ встановлювали граничні величини, які є кратними ВМН [68, 73]. Якщо не використовувати стандартний аналіз для всіх визначень, то з огляду на неоднорідність тест-систем для визначення концентрації сТн, такий підхід може привести до отримання дуже різних величин залежно від тест-систем для аналізу, що використовуються в конкретних дослідженнях. У рекомендаціях Академічного дослідницького консорціуму-2 (ARC-2) пропонується для визначення перипроцедурного ІМ, як при ЧКВ, так і при АКШ, використовувати такі критерії, як концентрація сТн після процедури, що в  $\geq 35$  разів перевищує ВМН у пацієнтів з нормальною початковою концентрацією сТн або в пацієнтів з підвищеною концентрацією сТн перед процедурою, у яких концентрація сТн є стабільною або знижується. У рекомендаціях ARC-2 пропонується, щоб на додаток до підвищення концентрації сТн у  $\geq 35$  разів відзначалася відповідність принаймні одному допоміжному критерію для визначення перипроцедурного ІМ. Такими допоміжними критеріями вважа-

ються поява нових патологічних зубців Q (або еквівалентних ознак), ангіографічні ознаки ускладнень, що обмежують потік у великій епікардіальній судині або гілці діаметром більше 1,5 мм, або поява нової значної ділянки нежиттєздатного міокарда, виявленої при ехокардіографії, яка є пов'язаною з процедурою [68]. Крім того, в рекомендаціях ARC-2 наводяться автономні критерії значного процедурного пошкодження міокарда, якщо ступінь збільшення концентрації сТн становить  $\geq 70$  разів порівняно з ВМН (незалежно від того, якою є початкова величина – нижчою, ніж ВМН, підвищеною, залишається стабільною або знижується) [68].

### **12. Рецидивний інфаркт міокарда**

Випадком ІМ вважається перший ІМ у пацієнта. Якщо ознаки ІМ знову з'являються в перші 28 днів після першого випадку, то цей другий випадок не вважається новим ІМ в епідеміологічних цілях. Якщо характерні ознаки ІМ з'являються менш ніж через 28 днів після першого випадку ІМ, то цей випадок вважається рецидивним ІМ [11].

### **13. Повторний інфаркт міокарда**

Термін «повторний інфаркт» клінічно використовується для гострого ІМ, який виникає після 28 днів після першого випадку ІМ або після рецидивного ІМ [11]. ЕКГ-діагностика підозрюваного повторного інфаркту після початкового ІМ може ускладнюватися попередніми змінами на ЕКГ. Інфаркт слід вважати повторним, якщо з'явилася повторна елевація сегмента ST на  $\geq 1$  мм або якщо з'являються нові патологічні зубці Q принаймні у двох суміжних відведеннях, особливо у випадках, коли це супроводжується симптомами ішемії. Проте повторна елевація сегмента ST також може спостерігатися при загрозі розриву міокарда або у випадках перикардиту, і тому потрібно проводити додаткову діагностичну оцінку.

У пацієнтів з підозрою на повторний інфаркт, на підставі клінічних ознак або симптомів після початкового ІМ, рекомендується негайно виміряти концентрацію сТн. Другий зразок для аналізу потрібно взяти через 3–6 год або раніше, якщо використовуються більш чутливі тести для визначення концентрації сТн. Якщо концентрація сТн є підвищеною, але залишається стабільною або зменшується під час підозрюваного повторного інфаркту, то для підтвердження повторного інфаркту вимагається збільшення концентрації сТн на  $> 20\%$  у другому зразку [74]. Якщо початкова величина концентрації сТн є нормальною, то застосовуються критерії для нового випадку гострого ІМ [12].

#### **14. Пошкодження та інфаркт міокарда, пов'язані з процедурами на серці, крім реваскуляризації**

Процедури на серці, такі як транскатетерні втручання на клапанному апараті, можуть викликати пошкодження міокарда як унаслідок безпосередньої травми міокарда, так і внаслідок створення регіональної ішемії, вторинної по відношенню до коронарної обструкції або емболізації. Абляція аритмій передбачає контрольоване процедурне пошкодження міокарда шляхом нагрівання або охолодження тканини. Ступінь процедурного пошкодження міокарда можна оцінити шляхом послідовного вимірювання концентрації сТн. Збільшення концентрації сТн у цьому контексті слід розглядати як процедурне пошкодження міокарда і не вважається ознакою ІМ, якщо не відзначається відповідність критеріям стосовно цього біомаркера та хоча б одному допоміжному критерію гострої ішемії міокарда, що наводилися для ІМ 5-го типу [75, 76].

#### **15. Пошкодження та інфаркт міокарда, пов'язані з некардіологічними процедурами**

Перипроцедурний ІМ є одним із найбільш важливих ускладнень при серйозній некардіологічній операції, і він супроводжується несприятливим прогнозом [77, 78]. У більшості пацієнтів, у яких розвивається періопераційний ІМ, не буде спостерігатися ішемічних симптомів через анестезію, седацию або застосування знеболювальних препаратів. Проте безсимптомний періопераційний ІМ супроводжується такою самою чітко пов'язаною з ним 30-денною смертністю, як і симптоматичний ІМ [77, 78]. Наявність інформації про початкову величину концентрації сТн може допомогти виявити пацієнтів з хронічним підвищенням концентрації сТн перед операцією, а також пацієнтів з підвищеним ризиком під час і після процедури [79, 80]. Вимірювання концентрації високочутливого сТн у зразках, взятих після операції, показало, що до 35 % пацієнтів мають концентрацію, яка перевищує ВМН, а у 17 % пацієнтів спостерігається підвищення та наростання величин, що вказує на розвиток пошкодження міокарда [81]. Пацієнти, у яких відбувається подальше збільшення вже підвищеної концентрації високочутливого сТн, наражаються на особливо високий ризик; і що більше зростання концентрації, то вищий ризик [82, 83].

Патофізіологічний механізм періопераційного ІМ активно обговорюється. Відомо, що періопераційний період характеризується підвищеними метаболічними потребами серця, що може призводити до розвитку ІМ у пацієнтів зі стабільною ІХС у звичайній ситуації [84, 85]. Так, при проведенні

ангіографічних досліджень було встановлено, що переважною етіологією періопераційного ІМ є потреби ішемізованого міокарда [84, 85], які разом з підвищенням та/або зниженням концентрації сТн вказують на ІМ 2-го типу. Проте в інших ангіографічних дослідженнях приблизно у 50–60 % пацієнтів з періопераційним ІМ було виявлено розрив коронарної бляшки [86, 87], що відповідає ІМ 1-го типу. З іншого боку, періопераційне пошкодження міокарда без допоміжних ознак ішемії, характерних для ІМ, є поширеним ускладненням після некардіологічної операції, яке супроводжується значною короткостроковою та довгостроковою смертністю внаслідок періопераційного ІМ [83].

Для осіб з високим ризиком рекомендується здійснювати післяопераційний контроль концентрації сТн. Для правильної інтерпретації етіології підвищених післяопераційних величин необхідно мати інформацію про початкові величини перед операцією, щоб визначити, чи є таке підвищення гострим або більш хронічним. Проте для встановлення діагнозу ІМ вимагається на додаток до збільшення концентрації сТн наявність ознак ішемії міокарда, які можуть виявлятися як у періопераційний, так і в післяопераційний період, наприклад, зміни сегмента ST за даними телеметрії/реєстрації ЕКГ, повторні епізоди гіпоксії, гіпотензія, тахікардія або томографічні ознаки ІМ. За відсутності ознак гострої ішемії міокарда з більшою ймовірністю ставиться діагноз гострого пошкодження міокарда. Поточні дослідження показують, що в такій клінічній ситуації може бути корисним втручання.

#### **16. Пошкодження та інфаркт міокарда, пов'язані з серцевою недостатністю**

У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду, можуть спостерігатися, залежно від застосованого методу аналізу, чітко збільшені величини концентрації сТн, що свідчать про пошкодження міокарда [88]. При використанні тест-системи для аналізу високочутливого сТн майже в усіх пацієнтів з ХСН можуть спостерігатися вимірні величини концентрації високочутливого сТн, причому в значній відносній кількості пацієнтів ці величини перевищують ВМН, особливо в пацієнтів з тяжкими синдромами ХСН, наприклад при гострій декомпенсованій серцевій недостатності [87].

Для пояснення виявлення патологічно підвищеної концентрації сТн у пацієнтів з ХСН було запропоновано кілька механізмів, крім ІМ 1-го типу [88, 89]. Наприклад, ІМ 2-го типу може бути результатом підвищеного трансмурального тиску,

обструкції дрібних коронарних судин, ендотеліальної дисфункції, анемії або гіпотензії. Експериментально було продемонстровано, що, крім ІМ 1-го типу або ІМ 2-го типу, причиною може бути апоптоз і автофагія кардіоміоцитів через розтягнення стінок. При ХСН може чинитися пряма цитотоксична дія, пов'язана із запаленням, циркулюючими нейрогормонами та інфільтративними процесами, а підвищені концентрації сТн вказують на пошкодження міокарда. Нарешті, як ще одну причину підвищення концентрації сТн було запропоновано ранній вихід цитозольного пулу тропоніну в кровоплин із кардіоміоцитів під час стресу [89].

За наявності ознак гострої декомпенсованої ХСН необхідно завжди негайно вимірювати концентрації сТн та реєструвати ЕКГ з метою виявлення або заперечення ішемії міокарда як першопричини. В такій ситуації підвищені величини концентрації сТн необхідно інтерпретувати з високим рівнем підозри на ІМ 1-го типу, якщо спостерігається значне підвищення та/або зниження цього маркера, особливо якщо це супроводжується дискомфортом у грудній клітці або іншими симптомами, що вказують на ішемію міокарда, та/або при виявленні нових ішемічних змін на ЕКГ або зниження функції міокарда при неінвазивному дослідженні. Еквівалентом ішемії може бути задишка, яка є кардинальним симптомом при гостро некомпенсованій ХСН, але за відсутності доказів на підтвердження коронарного механізму рекомендується з обережністю інтерпретувати такі дані. Якщо відома анатомія коронарних артерій, таку інформацію можна використати для інтерпретації результатів визначення концентрації сТн. Проте для кращого розуміння причини збільшення концентрації сТн часто потрібно мати додаткову інформацію, таку як результати оцінки функції нирок, дослідження перфузії міокарда, коронарної ангіографії або МРТ серця.

## 17. Синдром Такоцубо

Синдром Такоцубо може імітувати ІМ і виявляється приблизно у 1–2 % пацієнтів з підозрою на ІМ з підвищенням ST [90]. Тригером початку синдрому Такоцубо часто є фізичне напруження або сильний емоційний стрес, наприклад, важка втрата. Більше ніж 90 % пацієнтів становлять жінки в період постменопаузи. Серцево-судинні ускладнення виникають приблизно у 50 % пацієнтів з синдромом Такоцубо, а смертність госпіталізованих пацієнтів є подібною до смертності при ІМ з підвищенням ST (4–5 %) через розвиток кардіогенного шоку, розрив шлуночка або зляксісу аритмію [90]. Картина синдрому Такоцубо зазвичай

є схожою на ГКС. Елевація сегмента ST відзначається часто (44 %), але таке підвищення сегмента ST зазвичай поширюється на латеральні та прекардіальні відведення, поза межами однієї коронарної артерії. Депресія сегмента ST спостерігається у < 10 % пацієнтів, а через 12–24 год зазвичай спостерігається глибока, симетрична інверсія Т-хвилі та подовження інтервалу QTc [91, 92].

Зазвичай спостерігається транзиторне підвищення концентрації сТн (> 95 % випадків), але максимальні величини концентрації сТн є помірними та контрастують з великою кількістю змін на ЕКГ або дисфункцією ЛШ. Підвищення та зниження концентрації сТн вказують на гостре пошкодження міокарда, вторинне по відношенню до різкого зростання рівня катехоламінів, які, як відомо, викликають вивільнення сТн з кардіоміоцитів. Сприяти розвитку ішемії міокарда також можуть коронарний вазоспазм, гіперконтрактильність з високою напругою міокарда або високе постнавантаження на шлуночки. Підозрювати синдром Такоцубо необхідно тоді, коли клінічні прояви та порушення на ЕКГ не відповідають ступеню підвищення концентрації сТн, а також коли розподіл порушень руху стінки ЛШ не корелює з одним розподілом у коронарних артеріях. Проте для підтвердження діагнозу часто потрібні коронарна ангіографія і вентрикулографія.

При ангіографічному дослідженні в більшості випадків коронарні артерії є нормальними, але навіть за наявності ІХС (~15 % випадків) цього недостатньо для пояснення картини регіональних порушень руху стінок. Вентрикулографія ЛШ під час катетеризації та/або ехокардіографії може дозволити виявити різноманітні регіональні порушення руху стінок ЛШ, включаючи апікальний акінез (82 % пацієнтів), акінез середніх сегментів шлуночка (14,6 %), базальних сегментів шлуночка (2,2 %) або вогнищевий акінез (1, 5 %) або гіпокінез у вигляді кола, залучаючи більше ділянки кровопостачання однієї коронарної артерії. При МРТ серця під час гострої фази часто виявляються ознаки набряку міокарда, але зон пізнього посилення гадолінієм зазвичай немає. Час відновлення функції ЛШ варіюється від кількох годин до кількох тижнів [93]. У 10–15 % пацієнтів функція серця не повертається до нормальних показників, і при тривалому спостереженні в них зберігаються порушення діастолічної функції, міокардіального резерву під час фізичного навантаження або порушення ритму. За відсутності відновлення регіональних порушень руху стінок рекомендується проводити МРТ серця з пізнім накопиченням гадолінію для заперечення ІМ зі спонтанною реканалізацією.

Диференціальна діагностика ІМ і синдрому Такоцубо може бути непростю, особливо за наяв-

ності супутньої ІХС (15 % у Міжнародному реєстрі пацієнтів із синдромом Такоцубо) [91]. Двома додатковими ознаками, які можуть допомогти розмежувати синдром Такоцубо і гострий ІМ, можуть бути подовження інтервалу QTc > 500 мс під час гострої фази та відновлення функції ЛПШ протягом 2–4 тижнів. Спостерігалися рідкісні випадки одночасного існування ІМ і синдрому Такоцубо, наприклад, ІМ-індукований синдром Такоцубо або синдром Такоцубо внаслідок розриву бляшки, але таке співіснування виявляється в тих ситуаціях, коли гострі регіональні порушення руху стінок є ширшими, ніж ділянка ураженої коронарної артерії, та відповідають картині й визначенню синдрому Такоцубо [94].

### **18. Інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій**

Усе частіше трапляється група пацієнтів з ІМ без виявленої при ангіографії обструктивної ІХС (стеноз  $\geq 50$  % діаметра великої епікардіальної судини), і для цього навіть було запропоновано термін «інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій» [95, 96]. Цей діагноз, як і діагноз ІМ, вказує на наявність ішемічного механізму, відповідального за пошкодження міоцитів (тобто заперечуються неішемічні причини, такі як міокардит). Крім того, діагноз ІМ без обструкції коронарних артерій вимагає, щоб не була випадково пропущена обструктивна ІХС (наприклад, спонтанне розшарування коронарної артерії). Поширеність ІМ без обструкції коронарних артерій становить 6–8 % пацієнтів з діагнозом ІМ, і частіше спостерігається в жінок, ніж у чоловіків, а також у пацієнтів з ІМ без підвищення сегмента ST, ніж у пацієнтів з ІМ з підвищенням сегмента ST [96–98]. Причиною ІМ без обструкції коронарних артерій можуть бути розрив атеросклеротичної бляшки та коронарний тромбоз, тобто ІМ 1-го типу. Проте також можуть бути залученими коронарний спазм і спонтанне розшарування коронарної артерії, тобто ІМ 2-го типу, а також інші можливі причини. Для з'ясування механізмів ішемії при ІМ без обструкції коронарних артерій може бути корисним застосування додаткових методів візуалізації коронарних артерій та оцінки функціональної активності [46].

### **19. Пошкодження та/або інфаркт міокарда, пов'язані із захворюванням нирок**

У багатьох пацієнтів із хронічним захворюванням нирок відзначається підвищення концентрації сТн [99,100]. За допомогою методів аналізу висо-

кочутливого сТн було показано, що в більшості пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок концентрація високочутливого сТн перевищує ВМН [99, 101]. Це є особливо показовим у випадку для високочутливого сТнТ, який підвищується частіше порівняно з концентрацією високочутливого сТнІ [99, 102]. При використанні тест-систем для аналізу високочутливого сТн було показано, що дисфункція нирок часто супроводжується серцево-судинними порушеннями [102–104]. За даними автопсії підвищення концентрації сТн незмінно супроводжувалося ознаками пошкодження міокарда [15]. Нещодавно було продемонстровано незначний вплив ниркового кліренсу сТн, коли його концентрація була низькою, але не у відповідь на гострі епізоди пошкодження міокарда [105]. Механізми охоплюють підвищений тиск у шлуночку, обструкцію малої коронарної артерії, анемію, гіпотензію та, можливо, прямий токсичний вплив на міокард, пов'язаний з уремічним станом [89]. В експериментальних дослідженнях було продемонстровано апоптоз і автофагію кардіоміоцитів через гостре розтягнення стінки. Таким чином, початкове підвищення концентрації сТн є частим явищем, а оскільки воно відображує пошкодження міокарда, то з часом таке підвищення є високо прогностичним чинником [99].

Діагностика ІМ у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок і підвищеною концентрацією сТн може ускладнюватися, якщо симптомів або змін на ЕКГ, що вказують на ішемію міокарда, немає. Проте в дослідженнях було показано, що послідовні зміни концентрації сТн однаково ефективні при діагностиці ІМ як у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, так і в осіб з нормальною функцією нирок [106]. Якщо підвищена концентрація сТн не змінюється, а час розвитку порушення робить малоїмовірною вірогідність збільшення та/або зниження концентрації, то навіть значне підвищення концентрації сТн, ймовірно, є відображенням хронічного пошкодження міокарда. Це не означає, що в таких пацієнтів немає ІХС, оскільки дисфункція нирок та ІХС корелюють. Проте якщо спостерігається картина підвищення та/або зниження концентрації сТн, то причиною порушення об'ємом, застійна серцева недостатність або ІМ. Якщо спостерігається картина підвищення та/або зниження концентрації сТн, і це супроводжується симптомами ішемії, новими ішемічними змінами на ЕКГ або новими ділянками нежиттєздатного міокарда, виявленими за допомогою методів візуалізації, то імовірним є діагноз гострого ІМ. Наразі не існує даних, які б вказували на те, що для таких пацієнтів є необхідними різні критерії приймання рішення на підставі концентрації сТн. Іноді для

встановлення відповідного діагнозу можуть знадобитися додаткові дослідження з візуалізацією. Слід зазначити, що якщо в пацієнта з хронічним захворюванням нирок після початку болю в грудній клітці минуло багато часу, то може бути досить важко в короткостроковій перспективі виявити в них підвищення та/або зниження концентрації сТн, особливо при підвищенні початкової концентрації. Якщо клінічні дані є вагомими, то така ситуація не повинна перешкоджати встановленню діагнозу ІМ.

## 20. Пошкодження та/або інфаркт міокарда у критично хворих пацієнтів

У пацієнтів відділення інтенсивної терапії підвищення концентрації сТн є частим явищем і супроводжується несприятливим прогнозом, незалежно від основного захворювання [107, 108]. Деяке підвищення концентрації сТн може відображувати ІМ 2-го типу через супутню ІХС та збільшення потреби міокарда в кисні [109], тоді як у інших пацієнтів може виникати ІМ 1-го типу через порушення стабільності бляшки, що призводить до тромбозу коронарної артерії. Проте в інших пацієнтів зі значною активацією імунзапальних процесів або через сепсис, викликаний ендотоксинами, може підвищуватися концентрація сТн і значно знижуватися фракція викиду, при цьому після лікування функція міокарда може відновитися. Лікаря критично хворого пацієнта з тяжким ураженням одного органа або з мультиорганною патологією та підвищенням концентрації сТн часто буває важко приймати рішення про план подальших дій. У разі відновлення після критичного стану потрібно ухвалювати клінічно обґрунтоване рішення стосовно того, чи потрібно і в якому обсязі проводити подальшу оцінку з приводу ІХС або структурної патології серця [110].

## 21. Біохімічний підхід до діагностики пошкодження та інфаркту міокарда

Серцевий тропонін І та серцевий тропонін Т є найкращими біомаркерами, рекомендованими як для підтвердження, так і для заперечення пошкодження міокарда, а так само для діагностики ІМ і визначення кожного конкретного підтипу ІМ [12, 22, 23, 31]. Для встановлення діагнозу гострого ІМ виявлення збільшення та/або зниження величин концентрації сТн є важливим і основним раннім компонентом діагностики разом з іншими елементами клінічної оцінки. Критерії визначення пато-

логічного підйому між двома послідовними величинами концентрації сТн залежать від типу системи для аналізу. Схематичний погляд на кінетику тропоніну в пацієнтів з гострим ІМ зображено на *рис. 6*.

Слід розуміти, що оскільки вивільнення біомаркера суттєво залежить від кровоплину [111, 112], то спостерігається значна мінливість тривалості періоду до розвитку максимальної величини (швидкості підвищення), тривалості періоду до часу, коли нормальна величина може настільки підвищитися, щоб перевищувати ВМН, або коли зміниться картина варіацій цих величин. Здатність визначати картину змін також залежатиме від часу. Аналогічним чином, зниження кривої залежності концентрації від часу відбувається набагато повільніше, ніж її підйом. Ці питання необхідно враховувати при визначенні картини змін концентрації сТн. Крім того, важливо переконатися в тому, що ця зміна є більшою, ніж можна очікувати, враховуючи природну варіабельність величин. При стандартних аналізах концентрації сТн це визначається як зміна, яка принаймні втричі перевищує стандартне відхилення при вимірюванні відповідних величин за допомогою індивідуального аналізу [12, 22]. При аналізі високочутливого сТн необхідно також враховувати біологічні варіації. У більшості досліджень спільні аналітичні та біологічні варіації коливаються в діапазоні 50–60 %.

З цієї причини таку зміну у відсотках було запропоновано для використання в тих випадках, коли початкові величини становлять  $\leq 99$ -го перцентилу ВМН [23, 31, 113]. Проте для осіб з початковою величиною, що перевищує 99-й перцентиль ВМН, для досягнення покращеної клінічної чутливості потрібний менший ступінь змін під час послідовних визначень (порівняно з особами, в яких початкові величини становлять  $\leq 99$ -го перцентилу ВМН) рекомендовано використовувати серійні зміни  $> 20$  % [22]. Використання мінливої картини є важливим для того, щоб дозволити клініцистам диференціювати гостре збільшення концентрації сТн вище 99-го перцентилу ВМН від хронічного [113–115]. Використання критеріїв аналітичних і біологічних змін, які є меншими, ніж узгоджені експертні величини, зменшить клінічну специфічність аналізів для визначення концентрації високочутливого сТн [113, 116]. Обов'язковим для аналізу концентрації високочутливого сТн також є похибка  $\leq 10$  % для коефіцієнта варіації (CV) 99-го перцентилу ВМН [31]. Використання аналізів для визначення концентрації невисокочутливого сТн, які не мають такої похибки ( $\leq 10$  % CV 99-го перцентилу ВМН), ускладнює визначення значущої серійної зміни, але не призводить до отримання помилково позитивних результатів.



Рис. 6. Ілюстрація ранньої кінетики сТн у пацієнтів після гострого ураження міокарда, включаючи гострий інфаркт міокарда. Час вивільнення біомаркера у кров залежить від кровоплину і від того, як швидко було взято зразки після появи симптомів. Таким чином, здатність визначати невеликі зміни концентрації сТн для діагностики може бути проблематичною. Крім того, при багатьох супутніх захворюваннях збільшуються величини концентрації сТн і, зокрема, концентрації високочутливого сТн, тому збільшення концентрації може спостерігатися вже на початку визначення навіть у тих пацієнтів з інфарктом міокарда, які були госпіталізовані на ранньому етапі після появи симптомів. Зміни величин концентрації сТн або дельти можуть використовуватися для визначення гострих станів порівняно з хронічними порушеннями, а можливість виявлення цих змін зображено на рисунку. Підвищені величини концентрації сТн часто виявляються протягом кількох днів після гострого випадку.

Аналізи з CV від 10 до 20 % є прийнятними для клінічного застосування. Проте аналізи з CV > 20 % для 99-го перцентилі ВМН не повинні використовуватися [117].

У разі неможливості визначення концентрації сТн кращою альтернативою є визначення за допомогою аналізу МВ-креатинфосфокінази. Як і у випадку концентрації сТн, збільшена ізоформа МВ креатинфосфокінази визначається як та, що перевищує ВМН, і позначається як рівень прийняття рішення для діагностики ІМ. Слід використовувати величини ізоформи МВ креатинфосфокінази, які є специфічними для статі [118].

## 22. Проблеми аналізу серцевих тропонінів

Клініцисти повинні знати особливості місцевої системи для аналізу, і коли у них виникають питання стосовно аналітичних систем, вони пови-

нні шукати надійну інформацію, наприклад, на веб-сайті Міжнародної федерації клінічної хімії та лабораторної медицини (IFCC) (<http://www.ifcc.org/executive-board-and-council/eb-task-forces/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-biomarkers-tf-cb/>). У цих посібниках враховуються всі аналізи – як аналізи для визначення концентрації високочутливого сТн, сучасні (стандартні) аналізи для визначення концентрації сТн, так і експрес-аналізи для визначення концентрації сТн. Якщо аналізи для визначення концентрації високочутливого сТн дозволяють оцінювати відносно низькі значення і документувати невелике збільшення вище 99-го перцентилі вище референтного значення (ВРЗ), то багато сучасних аналізів і експрес-тестів для визначення концентрації сТн можуть не дозволити виявляти невелике збільшення величин у межах довірчого інтервалу або дещо вище 99-го перцентилі ВРЗ, що призводить до істотних відмінностей у частоті подій, які базу-



ються виключно на аналізі концентрації сТн. Ці відмінності посилюються, коли використовуються кратні величини порівняно з 99-м процентилем ВРЗ. На цей час у посібнику IFCC підтримується концепція того, що аналізи для визначення концентрації високочутливого сТн відрізняються від сучасних аналізів або експрес-аналізів для визначення концентрації сТн за своєю здатністю вимірювати величини, що на  $\geq 50\%$  перевищують межу виявлення для цього аналізу в здорових осіб [31, 118, 119, 122].

Узгоджена експертами біологічна й аналітична варіація для аналізів високочутливого сТн міститься в діапазоні 50–60% [123]. Коли величини є підвищеними, то аналітичні варіації є меншими, а для визначення того, що величини є стабільними, може використовуватися величина 20% у належному клінічному контексті. Наприклад, виявити зміни може бути важче протягом коротких періодів часу в осіб, що були госпіталізовані на ранньому етапі після появи симптомів гострого ІМ, а також у пацієнтів, яких госпіталізували до лікарні на пізньому етапі, коли спостерігається спад кривої залежності концентрації від часу, і в пацієнтів, у яких величини розташовані поблизу піка, де вони можуть переходити від збільшення до зменшення [113, 123].

### 23. 99-й процентиль верхньої межі норми

Клініцисти повинні знати, що для всіх аналізів концентрації сТн, включаючи концентрацію високочутливого сТн, наразі не існує експертного висновку або консенсусу стосовно конкретних критеріїв того, як потрібно визначати 99-й процентиль ВРЗ [124]. Ми підтримуємо рекомендації IFCC з технічних питань, пов'язаних з аналізами концентрації високочутливого сТн, у тому числі рекомендації про те, як необхідно налаштувати дослідження для визначення 99-го процентиля ВРЗ [120]. Настанови містять скринінг клінічних або сурогатних біомаркерів, який може знадобитися для кращого визначення 99-го процентиля ВРЗ, і статистичних методів, які можуть застосовуватися, але не включають вимоги до візуалізації серця [120]. Аналіз концентрації високочутливого сТн демонструє зсув 99-го процентиля ВРЗ до вищих величин за наявності у скринінговій групі людей із супутніми захворюванням та віком понад 60 років [101, 125–127]. Однак наразі для клінічного використання не рекомендуються граничні межі залежності від віку. Водночас для діагностики гострого пошкодження міокарда, включаючи ІМ, клініцисти повинні покладатися на зміну величин при серійних вимірюваннях концентрації сТн.

### 24. Робочі критерії пошкодження та інфаркту міокарда

Зразки крові для вимірювання концентрації сТн необхідно брати при першій оцінці (позначеній як 0 год) і повторювати через 3–6 годин або раніше з проведенням аналізу для визначення концентрації високочутливого сТн. Інтервал взяття зразків впливатиме на початковий клінічний поріг і на те, що саме вважатиметься патологічним підвищенням та/або зниженням цього біомаркера. У пацієнтів з високим ризиком або якщо відбуваються інші епізоди ішемії може знадобитися взяття проб і після 6 годин. Для встановлення діагнозу гострого ІМ необхідним є збільшення та/або зниження величин концентрації сТн, і при цьому принаймні одна величина повинна перевищувати 99-й процентиль ВРЗ, у поєднанні з високою клінічною та/або електрокардіографічною ймовірністю ішемії міокарда. Аналіз для визначення концентрації високочутливого сТн протягом 3 годин після появи симптомів дозволяє в багатьох пацієнтів скоротити час до встановлення діагнозу, але все ж існують деякі пацієнти, в яких підтвердження діагнозу може відбутися пізніше (через 6 годин) [131]. Крім того, для деяких пацієнтів з гострим пошкодженням міокарда, яких госпіталізують у пізні терміни після початку гострого ІМ ( $> 12$ – $18$  год) і у яких величини містяться на зниженні кривої залежності концентрації від часу, може знадобитися більш тривалий період для виявлення картини змін концентрації [131]. Припускаючи точний час появи симптомів, гостра ішемія повинна призводити до зміни концентрації високочутливого сТн; проте можуть існувати пацієнти, в яких важко встановити час початку симптомів ішемії. Таким чином, незважаючи на характерний дискомфорт у грудній клітці, у таких пацієнтів можуть не підвищуватися величини концентрації високочутливого сТн. Інші пацієнти з симптомами, що вказують на нестабільну стенокардію, можуть мати підвищені величини концентрації високочутливого сТн унаслідок органічної патології серця з гострою ішемією міокарда або без неї. Цю останню групу може бути особливо важко відрізнити від пацієнтів із пізнім ІМ без підвищення ST з повільним зниженням концентрації тропоніну, яке може спостерігатися в пізно госпіталізованих пацієнтів [131]. Нарешті, в деяких пацієнтів можуть відзначатися зміни концентрації тропоніну, що не перевищують дельти, запропонованої для діагностики, або які не досягають величини, яка перевищує 99-й процентиль ВРЗ. Ця група пацієнтів заслуговує пильної уваги, тому що вони можуть наражатися на високий ризик. Діагностику для цих пацієнтів можна провести лише на основі клінічної оцінки.

Клінічна специфічність і позитивна прогностична цінність таких 1-2-годинних підходів до взяття проб для визначення ІМ обмежуються значною відносною кількістю людей, які відповідають запропонованим критеріям змін біомаркера, але мають діагноз, що відрізняється від ІМ [136, 141]. Таким чином, використання швидких протоколів для підтвердження / заперечення ІМ не звільняє клініциста від розгляду інших причин гострого пошкодження міокарда [142]. Крім того, з огляду на досить широку популяцію пацієнтів, включаючи пацієнтів з атипичною клінікою, пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності та критично хворих пацієнтів, з високою ймовірністю необхідно буде змінити граничні величини [139]. Таких пацієнтів не залучали в більшість оціночних досліджень у відділеннях екстреної допомоги [108, 136, 142].

Демонстрація картини збільшення та/або зниження концентрації тропоніну необхідна для того, щоб відрізнити гостре пошкодження міокарда від хронічних станів, пов'язаних з органічною патологією серця, при яких може відбуватися постійне збільшення концентрації сТн. Наприклад, у пацієнтів з нирковою недостатністю [99, 143, 144] або гіпертрофією ЛШ [14] може спостерігатися значне хронічне збільшення концентрації сТн. Це збільшення може бути помітним, але під час серійної оцінки величини різко не змінюються. Проте спостереження картини зниження концентрації може зайняти більше часу при оцінці пацієнтів з високим ризиком ІМ перед аналізом, яких було госпіталізовано в пізні терміни після початку симптомів [146]. У цих пацієнтів з величинами концентрації сТн, розташованої на падінні кривої залежності концентрації від часу, відзначається повільне зниження концентрації (рис. 6). Таким чином, виявлення картини зміни протягом коротких періодів може бути складним [117]. Залежно від ступеня пошкодження міокарда величини концентрації сТн можуть залишатися вище 99-го перцентилу ВРЗ протягом більш тривалого періоду [22, 23]. Збільшення концентрації сТн вище 99-го перцентилу з динамічною зміною величин або без неї, або за відсутності клінічних ознак ішемії, повинні спонукати до пошуку інших причин, пов'язаних з пошкодженням міокарда, як показано в табл. 1.

## 25. Електрокардіографічна діагностика інфаркту міокарда

ЕКГ є невід'ємною частиною діагностичного обстеження в пацієнтів з підозрюваним ІМ, і її потрібно негайно зареєструвати та проаналізувати (тобто протягом максимум 10 хвилин) після першого звернення до лікаря [47, 147]. Наявність догоспі-

тальних ЕКГ скорочує час до встановлення діагнозу та лікування та може полегшити скерування пацієнтів з ІМ з підвищенням сегмента ST до лікарні з можливістю проведення ЧКВ протягом рекомендованого інтервалу часу (120 хв після діагностики ІМ з підвищенням сегмента ST) [46, 148]. Гостра ішемія міокарда часто супроводжується динамічними змінами комплексів на ЕКГ, і серійна реєстрація ЕКГ може надати критично важливу інформацію, особливо якщо ЕКГ при первинному контакті не має діагностичних особливостей. Запис декількох стандартних ЕКГ з фіксованими положеннями електродів з інтервалами 15–30 хв протягом перших 1–2 годин або використання безперервної комп'ютерної реєстрації ЕКГ у 12 відведеннях (у разі можливості) для виявлення динамічних змін на ЕКГ є розумною стратегією для пацієнтів зі стійкими або рецидивними симптомами або з початковими ЕКГ без діагностичних особливостей [149]. Серійна або безперервна реєстрація ЕКГ може виявитися корисною при визначенні стану реперфузії або реоклюзії. Реперфузія зазвичай супроводжується значним і швидким зниженням елевачії сегмента ST.

Більш глибокі зсуви сегмента ST або інверсія зубця T у багатьох відведеннях / ділянках, супроводжуються більшим ступенем ішемії міокарда та гіршим прогнозом. Наприклад, депресія сегмента ST  $\geq 1$  мм у шести відведеннях, яка може супроводжуватися елевачією сегмента ST у відведеннях aVR або V1 і гемодинамічними порушеннями, є характерною ознакою ураження багатьох судин або ураження стовбура лівої коронарної артерії. Патологічні зубці Q збільшують прогностичний ризик. До інших змін на ЕКГ, пов'язаних з гострою ішемією міокарда, належать порушення ритму серця, внутрішньошлуночкове порушення проведення ніжками пучка Гіса, атріовентрикулярна блокада та зниження амплітуди зубця R у прекардіальних відведеннях, і ці зміни є менш специфічними ознаками. ЕКГ сама по собі часто є недостатньою для діагностики гострої ішемії міокарда або ІМ, оскільки зсуви сегмента ST можуть спостерігатися і при інших станах, наприклад, при таких, як гострий перикардит, гіпертрофія ЛШ, блокада лівої ніжки пучка Гіса, синдром Бругада, синдром Такоцубо і рання реполяризація [150]. Попередня ЕКГ часто допомагає відрізнити нові порушення від хронічних змін, але пошуки її не повинні затримувати рішення про лікування.

Тривала елевачія сегмента ST, особливо коли вона супроводжується реципрокною депресією сегмента ST, зазвичай відображує гостру оклюзію коронарних артерій і свідчить про пошкодження міокарда з некрозом. Такі реципрокні зміни можуть допомогти диференціювати ІМ з підвищенням ST від перикардиту або синдрому ранньої

Таблиця 2

**Електрокардіографічні зміни, що вказують на гостру ішемію міокарда (при відсутності гіпертрофії ЛШ і блокади ніжок пучка Гіса)****Елевація сегмента ST**

Нова елевація сегмента ST у точці J у двох суміжних відведеннях з граничною величиною зсуву  $\geq 1$  мм в усіх відведеннях, крім відведень V2–V3, в яких застосовуються такі граничні величини зсуву:  $\geq 2$  мм для чоловіків віком  $\geq 40$  років;  $\geq 2,5$  мм для чоловіків віком  $< 40$  років або  $\geq 1,5$  мм для жінок будь-якого віку<sup>а</sup>

**Депресія сегмента ST і зміни зубця T**

Нова горизонтальна або низхідна депресія сегмента ST  $\geq 0,5$  мм у двох суміжних відведеннях та/або інверсія зубця T  $> 1$  мм у двох суміжних відведеннях з помітним зубцем R або відношенням R/S  $> 1$

<sup>а</sup> Якщо елевація точки J у відведеннях V2 і V3 реєструється на попередній ЕКГ, то нову елевацію точки J  $\geq 1$  мм (порівняно з попередньою ЕКГ) слід вважати ознакою ішемії. Для отримання інформації про блокаду ніжок пучка Гіса див. розділ нижче.

реполяризації. Як і при кардіоміопатії, зубці Q можуть виникати і через фіброз міокарда за відсутності ІХС. Деякими ранніми проявами ішемії міокарда є характерні зміни зубця T і сегмента ST. Значне збільшення амплітуди зубця T з виразними симетричними зубцями T принаймні у двох суміжних відведеннях є ранньою ознакою, яка може передувати елевації сегмента ST. Поява нових зубців Q загалом вказує на некроз міокарда, який починається вже через декілька хвилин / годин після ІМ. Транзиторні зубці Q можуть спостерігатися під час епізоду гострої ішемії або (рідко) під час гострого ІМ з успішною реперфузією. В *табл. 2* наводяться зміни сегмента ST і зубця T (ST-T), що вказують на гостру ішемію міокарда, яка може або не може призвести до ІМ. Точка J (перехід між кінцем комплексу QRS і початком сегмента ST) використовується для визначення ступеня зсуву сегмента ST, а орієнтиром при цьому служить початок комплексу QRS.

У пацієнтів зі стабільною ізолінією сегмент TP (ізоелектричний інтервал) є більш точним методом оцінки ступеня зсуву сегмента ST і для диференціювання перикардиту (депресія РТа) від гострої ішемії міокарда. Тахікардія і початкове зміщення ізолінії є досить частими при гострих станах і можуть ускладнювати це визначення. Тому як орієнтир для визначення точки J рекомендується використовувати кінець комплексу QRS (*рис. 7*).

Для всіх відведень, крім V2 і V3, як ознака ішемії потрібна нова або ймовірно нова елевація точки J  $\geq 1$  мм (1 мм = 0,1 мВ). У здорових чоловіків віком до 40 років елевація точки J у відведеннях V2 або V3 може досягати 2,5 мм, але з віком вона зменшується. Через такі статеві відмінності потрібні різні точки відсікання для жінок, оскільки у здорових жінок елевація точки J у відведеннях V2 і V3 є меншою, ніж у чоловіків [5]. Критерії, наведені в *табл. 2*, вимагають, щоб зсув сегмента ST реєструвався при-

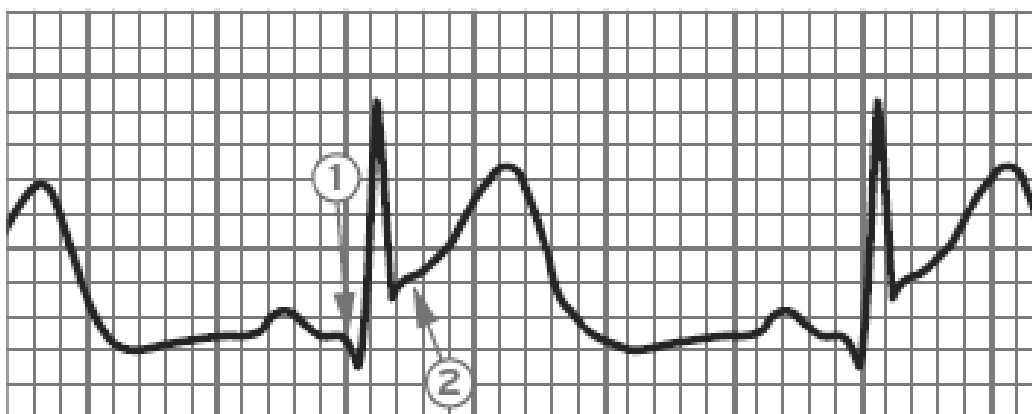


Рис. 7. Приклад елевації сегмента ST на електрокардіограмі. Точка початку зубця Q, показана стрілкою 1, служить орієнтиром, а стрілка 2 вказує на початок сегмента ST або на точку J. Різниця між цими двома точками є величиною зсуву сегмента ST. Вимірювання між обома точками потрібно проводити по верхній частині лінії електрокардіографічної кривої.

наймні у двох суміжних відведеннях. Наприклад, елевація сегмента ST у відведенні V2  $\geq 2$  мм і  $\geq 1$  мм у відведенні V1 відповідала б критеріям змін у двох суміжних відведеннях у чоловіка віком  $\geq 40$  років. Проте елевація сегмента ST від  $\geq 1$  мм до  $< 2$  мм, яка спостерігається тільки у відведеннях V2–V3 у чоловіків (або  $< 1,5$  мм у жінок), може являти собою варіант норми.

Слід зазначити, що менший ступінь зсуву сегмента ST або інверсії зубця T, ніж описується у *табл. 2*, також може бути ознакою гострої відповіді міокарда на ішемію. У пацієнтів з відомою або високою ймовірною ІХС вирішальне значення для підвищення специфічності цих результатів має клінічна картина.

Відсутність елевації сегмента ST у прекардіальних відведеннях, високі, помітні, симетричні зубці T у прекардіальних відведеннях, висхідна депресія сегмента ST у точці J  $> 1$  мм у прекардіальних відведеннях і в більшості випадків елевація сегмента ST ( $> 1$  мм) у відведенні aVR або симетричні, часто глибокі ( $> 2$  мм) інвертовані зубці T у передніх прекардіальних відведеннях вказують на значну оклюзію лівої передньої низхідної артерії [151–153]. Елевація сегмента ST у відведенні aVR  $> 1$  мм може вказувати на передній або нижній ІМ з підвищенням сегмента ST, і це супроводжується збільшенням 30-денної смертності в пацієнтів з гострим ІМ [154]. Легенева емболія, внутрішньочерепна патологія, порушення електролітного балансу, гіпотермія або периміокардит також можуть призводити до порушень ST-T і повинні враховуватися при диференційній діагностиці.

Інфаркт передсердя за даними ЕКГ слід підозрювати в контексті інфаркту шлуночка (особливо при залученні правого шлуночка), якщо спостерігаються невелика, транзиторна елевація і реципрокна депресія сегмента PR, що супроводжуються змінами конфігурації зубця P.

## 26. Застосування додаткових електрокардіографічних відведень

Додаткові відведення, а також серійні реєстрації ЕКГ повинні без найменших вагань використовуватися для пацієнтів з ішемічним боєм у грудях і з початковою ЕКГ без діагностичних особливостей [155, 156]. Часто пропускаються ЕКГ-ознаки ішемії міокарда в ділянці розподілу лівої обвідної артерії. Ізольована депресія сегмента ST  $\geq 0,5$  мм у відведеннях V1–V3 може вказувати на оклюзію лівої обвідної коронарної артерії, і в такому випадку її найкраще можна зареєструвати за допомогою задніх відведень, розташувавши електроди у п'ятому міжребер'ї (V7 по лівій задній пахвовій лінії, V8 по лівій середньолопатковій лінії і V9 по

лівій паравертебральній лінії). Запис із цих відведень настійно рекомендується пацієнтам з високою клінічною підозрою на гостру оклюзію обвідної коронарної артерії (наприклад, початкова ЕКГ без діагностичних особливостей або депресія сегмента ST у відведеннях V1–V3) [156]. Для відведень V7–V9 рекомендованою граничною величиною є елевація сегмента ST 0,5 мм; при цьому специфічність збільшується при елевації сегмента ST  $\geq 1$  мм, і ця точка відсікання повинна використовуватися в чоловіків віком до 40 років. Депресія сегмента ST у відведеннях V1–V3 може вказувати на нижньобазальну ішемію міокарда (яку раніше називали заднім інфарктом), особливо якщо термінальний сегмент зубця T є позитивним (еквівалент елевації сегмента ST); однак ця ознака є неспецифічною.

У пацієнтів з нижнім інфарктом і підозрюваним інфарктом правого шлуночка у відведеннях aVR або V1 можна виявити елевацію сегмента ST  $\geq 1$  мм. Потрібно проводити ранню реєстрацію ЕКГ з правих прекардіальних відведень V3R і V4R, оскільки елевація сегмента ST  $\geq 0,5$  мм ( $\geq 1$  мм у чоловіків віком  $< 30$  років) є надійним підтримувальним критерієм для діагностики [157]. Зміни у правих прекардіальних відведеннях можуть бути тимчасовими, а відсутність змін на ЕКГ у відведеннях V3R і V4R не заперечує наявності інфаркту правого шлуночка. У цій клінічній ситуації може бути корисним отримання знімків міокарда.

## 27. Електрокардіографічна діагностика пошкодження міокарда

На ЕКГ спочатку неможливо відрізнити прояви гострого або хронічного пошкодження міокарда від гострої ішемії міокарда. Швидкий динамічний розвиток змін на ЕКГ, які за часом появи відповідають клінічній картині, може бути корисним для діагностики в пацієнта із симптомами та з підвищеними величинами концентрації сТn для виявлення гострої ішемії міокарда, здатної призвести до ІМ. Проте порушення на ЕКГ також часто відзначаються в пацієнтів з іншими ураженнями міокарда, наприклад, унаслідок міокардиту або синдрому Такоцубо [158–160].

## 28. Раніше перенесений або німий / нерозпізнаний інфаркт міокарда

Критерії зміни зубця Q, пов'язані з ІМ і збільшеним відносним ризиком смерті, наведені в *табл. 3* та містяться в алгоритмах кодування зубців Q, таких як Міннесотський код та код ВООЗ

«Моніторинг тенденцій і детермінант при серцево-судинному захворюванні» (MONICA) [11, 161, 162].

Специфічність ЕКГ-діагностики для ІМ є найбільшою, коли зубці Q виникають у кількох відведеннях або групах відведень або становлять  $> 0,04$  с. Коли зубці Q супроводжуються відхиленнями сегмента ST або змінами зубця T в одних і тих самих відведеннях, то ймовірність ІМ збільшується; наприклад, незначні зубці  $Q \geq 0,02$  с і  $< 0,03$  с, які мають глибину  $\geq 1$  мм, вказують на попередній ІМ, якщо вони супроводжуються інвертованими зубцями T у тій самій групі відведень. Неінвазивні методи візуалізації також надають важливі докази на підтвердження попереднього ІМ, а в разі відсутності інших причин, крім ішемії, наявності регіонарного стоншення міокарда, рубця або гіпокінезу стінок, які виявляються під час ехокардіографії, перфузійної скінтиграфії міокарда, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії або позитронно-емісійної томографії або під час МРТ, забезпечують переконливі докази попереднього ІМ, особливо якщо ЕКГ-критерії є неоднозначними.

У безсимптомних пацієнтів, у яких під час стандартного ЕКГ-моніторингу виявляються нові критерії ІМ у вигляді зубців Q, або спостерігаються ознаки ІМ при візуалізації серця, які не можуть бути безпосередньо пов'язаними з проведеною процедурою коронарної ревазуляризації або діагностованим ГКС, слід класифікувати діагноз як перенесений «німий або нерозпізнаний ІМ». У дослідженнях, в яких проводили серійний аналіз ЕКГ, частота німого або нерозпізаного ІМ із зубцем Q становила 9–37 % усіх нефатальних випадків ІМ, і це супроводжувалося значним підвищенням ризику смертності [163, 164]. Неправильне розташування електродів, порушення QRS або технічні помилки (наприклад, переплутані відведення) можуть призвести до появи нових зубців Q або комплексів QS порівняно з попереднім записом. Тому діагноз нового німого ІМ із зубцем Q потрібно підтвердити при повторній реєстрації ЕКГ з правильним розташуванням електродів,

цілеспрямованим опитуванням про потенційні транзиторні симптоми ішемії або при візуалізації міокарда. Дослідження з візуалізацією будуть корисними, якщо в ділянці, що становить інтерес, відзначається дискінезія міокарда, потовщення або стоншення, але відсутність таких порушень не заперечує ІМ [165].

#### Критерії попереднього або німого / нерозпізаного ІМ

Діагнозу попереднього або німого / нерозпізаного ІМ відповідає будь-який наведений нижче критерій:

- Патологічні зубці Q, як описується в табл. 3, із симптомами або без них, у разі відсутності неішемічних причин
- Томографічні ознаки втрати міокардом життєздатності, що узгоджуються з ішемічною етіологією
- Гістопатологічні ознаки попереднього ІМ

## 29. Стани, що ускладнюють електрокардіографічну діагностику інфаркту міокарда

Комплекс QS у відведенні V1 є нормальним. Зубець Q  $< 0,03$  с і амплітуда зубця R  $< 0,25$  у відведенні III є нормою, якщо вісь QRS у фронтальній площині розташована між  $-30^\circ$  і  $0^\circ$ . Зубець Q також може бути нормальним у відведенні aVL, якщо вісь QRS у фронтальній площині розташована в діапазоні  $60-90^\circ$ . Септальні зубці Q є невеликими, непатологічними зубці Q  $< 0,03$  с, а амплітуда зубця R  $< 0,25$  у відведеннях I, aVL, aVF і V4–V6. Появою зубців Q або комплексів QS за відсутності ІМ можуть супроводжуватися передзбудження шлуночків, кардіоміопатія, синдром Такоцубо, амілоїдоз серця, блокада лівої ніжки пучка Гіса, гіпертрофія лівого або правого шлуночка, міокардит, гостре легеневе серце або гіперкаліємія. Клініцисти повинні знати про можливі помилки в ЕКГ-діагностиці ішемії міокарда, оскільки порушення хвилі ST-T часто спостерігаються при різних патологічних станах серця, наприклад при передзбудженні, перикардиті та кардіоміопатії.

Таблиця 3

**Електрокардіографічні зміни, пов'язані з попереднім інфарктом міокарда (за відсутності гіпертрофії ЛШ та блокади лівої ніжки пучка Гіса)**

**Будь-який зубець Q у відведеннях V2–V3  $> 0,02$  с або комплекс QS у відведеннях V2–V3**

Зубець Q  $\geq 0,03$  с і глибиною  $\geq 1$  мм або комплекс QS у відведенні I, II, aVL, aVF або V4–V6 у двох суміжних згрупованих відведеннях (I, aVL; V1–V6; II, III, aVF)<sup>а</sup>

Зубець R  $> 0,04$  с у відведеннях V1–V2 і відношення R/S  $> 1$  із супутнім позитивним зубцем T за відсутності порушень провідності

<sup>а</sup> Такі самі критерії використовуються для додаткових відведень V7–V9; с – секунди.

### 30. Порушення провідності та кардіостимулятори

Діагноз ІМ ще більше ускладнюється за наявності порушень провідності, частково пов'язаних зі змінами хвилі ST-T, викликаними як самими порушеннями провідності, так і тим фактом, що саме порушення провідності може бути залежним від частоти серцевих скорочень [166, 167]. При визначенні того, чи є порушення провідності або зміни хвилі ST-T новими, може бути корисним порівняння з попередніми ЕКГ, якщо це не затримує початок лікування. Наявність симптомів ішемії та ймовірно нова блокада лівої ніжки пучка Гіса або блокада правої ніжки пучка Гіса, не пов'язана з частотою серцевих скорочень, вважаються ознаками несприятливого прогнозу. У пацієнтів з блокадою лівої ніжки пучка Гіса ознакою гострої ішемії міокарда може бути елевація сегмента ST  $\geq 1$  мм з конкордантністю комплексу QRS у будь-якому відведенні. Подібні ознаки можуть бути корисними для виявлення на ЕКГ доказів гострої ішемії міокарда в пацієнтів з правошлуночковою стимуляцією ритму [167]. Для пацієнтів, які не залежать від кардіостимулятора, також може бути корисною реєстрація ЕКГ при тимчасово відключеному кардіостимуляторі, але при цьому необхідна ретельна інтерпретація реполяризації через можливу наявність змін, викликаних стимуляцією (електрофізіологічна пам'ять). ЕКГ-діагностика гострої ішемії міокарда в пацієнтів з бівентрикулярною стимуляцією є складнішою. У пацієнтів з блокадою правої ніжки пучка Гіса наявність нової або ймовірно нової елевації сегмента ST  $\geq 1$  мм або порушення сегмента ST чи зубця Т (за винятком відведень V1–V4) (табл. 2) можуть вказувати на гостру ішемію міокарда. Нова або ймовірно нова блокада правої ніжки пучка Гіса без супутніх змін сегмента ST або зубця Т асоціюється з кровоплином TIMI 0–2 у 66 % пацієнтів (порівняно з більш ніж 90 % пацієнтів зі змінами сегмента ST або зубця Т) [168]. (Дискордантна елевація сегмента ST  $\geq 5$  мм у відведеннях з негативним комплексом QRS.)

### 31. Фібриляція передсердь

У пацієнтів з фібриляцією передсердь і високою частотою скорочення шлуночків або пароксизмальною надшлуночковою тахікардією депресія сегмента ST або інверсія зубця Т можуть виникати за відсутності коронарної патології [169, 170]. Причини цього неповністю зрозумілі. У деяких випадках ці зміни можна пояснити пам'яттю серця, явищем електрофізіологічного ремодування, що характеризується вираженою дифузною інвер-

сією зубця Т після періодів аномальної активації шлуночків, які також можуть бути спричиненими транзиторним порушенням провідності, пов'язаним із частотою, або стимуляцією. У деяких пацієнтів тахікардія може призводити до недостатнього приросту коронарного кровоплину для задоволення потреб міокарда в кисні, що зумовлює клітинну гіпоксію та порушення реполяризації [171, 172]. З цих причин пацієнт з новим початком фібриляції передсердь, підвищеною початковою концентрацією сТн і новою депресією сегмента ST без додаткової інформації не повинен автоматично класифікуватися як пацієнт з ІМ 2-го типу. У такій клінічній ситуації при встановленні діагнозу можуть бути корисними наявність явних ішемічних симптомів, час появи симптомів порівняно з початком фібриляції передсердь, картина зміни концентрації сТн, результати візуалізації та/або ангіографічні дані. Проте за відсутності доказів ішемії міокарда етіологією підвищених величин концентрації сТн слід вважати пошкодження міокарда.

### 32. Методики візуалізації

Неінвазивна візуалізація відіграє значну роль у пацієнтів з відомим або підозрюваним ІМ, але цей розділ стосується лише її ролі в діагностиці й характеристиці пошкодження міокарда та ІМ. Основне обґрунтування полягає в тому, що регіонарна гіперперфузія міокарда та ішемія призводять до каскаду подій, у тому числі до дисфункції міокарда, загибелі клітин та загоєння з фіброзом. Тому важливими параметрами при візуалізації є перфузія міокарда, життєздатність міоцитів, товщина міокарда, потовщення та рух, а також вплив втрати міоцитів на кінетику парамагнітних або радіонепрозорих контрастних речовин, що вказують на фіброз міокарда або на рубець.

Загальноприйнятими методами візуалізації при гострому і перенесеному ІМ є ехокардіографія, перфузійна скінтиграфія міокарда з використанням однофотонної емісійної комп'ютерної томографії або позитронно-емісійної томографії, МРТ серця і, можливо, комп'ютерна томографія (КТ) [173]. Існує значне перекриття їх можливостей, і кожен з методів може дозволити більшою чи меншою мірою оцінити життєздатність, перфузію та функцію міокарда. Пряму оцінку життєздатності міоцитів забезпечують тільки радіонуклідні методи завдяки внутрішнім властивостям застосованих індикаторів. Інші методи забезпечують непряму оцінку життєздатності міокарда, наприклад, оцінку скорочення у відповідь на добутамін за допомогою ехокардіографії або оцінку збіль-

шення позаклітинного простору внаслідок втрати міоцитів за допомогою МРТ або КТ.

### 32.1. Ехокардіографія

Значною перевагою ехокардіографії є комбінована оцінка структури та функції кардіокаркасу, зокрема товщини міокарда, потовщення/стоншення та руху. Аномалії руху регіонарної стінки, спричинені ішемією, можна виявити за допомогою ехокардіографії майже відразу після початку, якщо уражено > 20 % трансмуральної товщини міокарда [174–176]. Ці аномалії, коли вони є новими та не мають альтернативної етіології, підтримують діагноз ІМ, якщо зміни величин концентрації сТн мають картину підвищення та/або зниження. Ехокардіографія також дозволяє виявляти некоронарну патологію серця, яка, як відомо, може викликати біль у грудях, наприклад, гострий перикардит, тяжкий аортальний стеноз, гіпертрофічну кардіоміопатію тощо. Цей метод є корисним при діагностиці механічних ускладнень у пацієнтів з ІМ і гемодинамічно нестабільних – із шоком або іншими потенційно фатальними станами, такими як гостре розшарування аорти або масивна емболія легеневої артерії, коли клінічні прояви можуть бути схожими на картину при гострому ІМ.

Внутрішньовенні контрастні речовини для ехокардіографії можуть поліпшити візуалізацію межі ендокарда і можуть бути використані для оцінки перфузії міокарда та мікросудинної обструкції. Тканинна доплерографія і стрейн-ехокардіографія дозволяють кількісно оцінити загальну й регіональну функцію [177, 178]. Були розроблені внутрішньосудинні контрастні речовини для ехокардіографії, спрямовані на специфічні молекулярні процеси, але ці методи ще не застосовувалися при діагностиці ІМ [179].

### 32.2. Радіонуклідна візуалізація

Декілька радіонуклідних індикаторів дозволяють безпосередньо візуалізувати життєздатні міоцити, включаючи радіоконтрасти для однофотонної емісійної комп'ютерної томографії  $^{201}\text{Tl}$  хлорид,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  сестамібі та тетrafosмін, а також контрасти для позитронної емісійної томографії  $^{18}\text{F}$  2-фтордезоксиглюкоза і  $^{82}\text{Rb}$  [173]. Перевагою радіонуклідних методів є те, що вони є єдиними загальнодоступними методами для безпосередньої оцінки життєздатності, хоча відносно низька роздільна здатність зображень обмежує їх застосування для виявлення невеликих ділянок ІМ. Результати фантомних досліджень свідчать про те, що може бути виявлена втрата навіть 4 % міоцитів міокарда, що відповідає 5–10 г м'яза [180]. ЕКГ-синхронізація зображень забезпечує надійну оцін-

ку руху міокарда, його потовщення та загальної функції. Розроблені радіонуклідні методи, що мають значення для оцінки ІМ, передбачають візуалізацію симпатичної іннервації з використанням  $^{123}\text{I}$ -міченого метайодбензилгуанідину [181], зображення активації матриксних металопротеїназ при ремоделюванні шлуночків [182,183] та оцінку метаболізму міокарда [184].

### 32.3. Магнітно-резонансна томографія серця

Високі контрастність і роздільна здатність МРТ серця забезпечують точну оцінку структури та функції міокарда. У гострих ситуаціях цей метод використовується не так часто, проте при підозрі на ІМ він має такі самі можливості, як і ехокардіографія. Для оцінки перфузії міокарда та збільшення позаклітинного простору, пов'язаного з фіброзом після перенесеного попереднього ІМ (виявлення за допомогою МРТ серця з пізнім посиленням гадолінієм), можуть використовуватися парамагнітні контрастні речовини. Ці методи використовувалися в умовах гострого ІМ [185,186], а локальна затримка накопичення контрасту здатна виявити навіть невеликі ділянки субендокардіального ІМ, які можуть мати масу лише 1 г [187]. МРТ серця також забезпечує можливість ідентифікувати наявність і ступінь набряку/запалення міокарда, що дозволяє розрізнити гострі та хронічні пошкодження міокарда. Зображення з пізнім посиленням гадолінієм за наявності ішемічного й неішемічного ураження міокарда наведено на *рис. 8*.

### 32.4. Комп'ютерно-томографічна коронарна ангіографія

ІМ спочатку візуалізується як фокальна ділянка зменшення накопичення контрасту в міокарді ЛШ, але на пізнішому знімку візуалізується гіпернакопичення, як при МРТ з пізнім посиленням гадолінієм [188]. Цей висновок є клінічно значущим, оскільки контрастна КТ може бути проведена при підозрі на емболію легеневої артерії та розшарування аорти, тобто при станах з клінічними ознаками, схожими на симптоми гострого ІМ, але таке дослідження не використовується у стандартній практиці. Подібним чином, оцінка перфузії міокарда за допомогою КТ методично є здійсненою, але ця методика не отримала широкого застосування [189]. КТ-коронарна ангіографія може використовуватися для діагностики ІХС у пацієнтів з ГКС у відділенні невідкладної допомоги або в пацієнтів з болем у грудній клітці, особливо в пацієнтів з низьким і середнім ступенем ризику та нормальними величинами концентрації сТн при госпіталізації [189–193]. В єдиному рандомізованому дослідженні за учас-

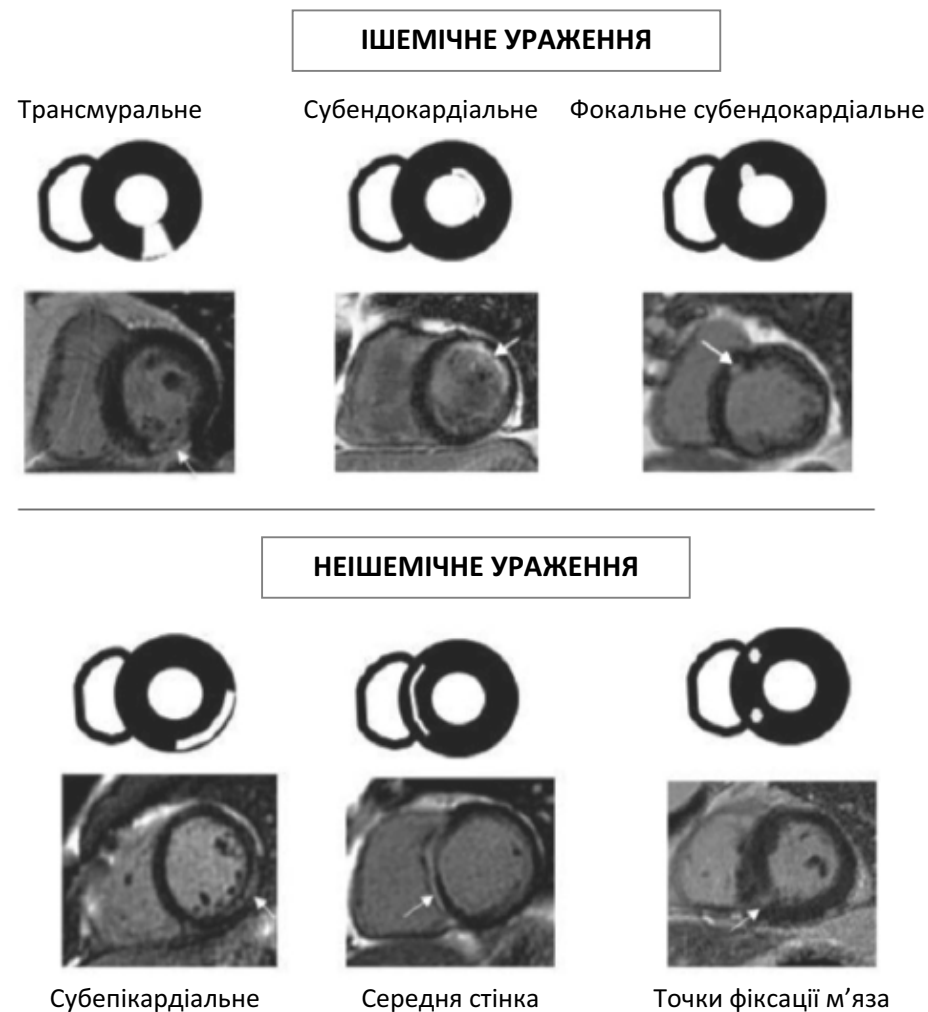


Рис. 8. Зображення серця, отримані при МРТ після контрастування. Контрастна речовина на основі гадо-лінію повільніше вимивається з міокарда зі збільшеним позаклітинним простором, наприклад, через фіброз, тим самим посилюючи ділянки рубцювання (стрілки). Різні форми рубцювання поділяються на ішемічні та неішемічні. Як правило, ішемічний рубець / фіброз (верхня панель) поширюється від субендокарда до епікарда (субендокардіальний, нетрансмуральний рубець або трансмуральний рубець). І навпаки, неішемічний фіброз / рубець може траплятися в епікарді, в середині стінки міокарда (інтрамурально) або в точках фіксації м'яза в правому шлуночку (нижня панель).

тю таких пацієнтів, яке передбачало як визначення концентрації високочутливого сТн, так і проведення КТ коронарної ангиографії, було показано, що візуалізація не зменшує тривалість перебування в лікарні, але дозволяє зменшити подальші амбулаторні обстеження і витрати [189]. Тим не менше, діагностика ІМ не може ґрунтуватися тільки на результатах КТ-ангіографії коронарних артерій.

### 33. Застосування методів візуалізації при гострому інфаркті міокарда

Методи візуалізації можуть бути корисними при діагностиці гострого ІМ через здатність виявляти порушення руху стінки або втрату міокардом життєздатності за наявності підвищених величин концентрації серцевого біомаркера. Діагноз ІМ підтверджується при демонстрації нової ділянки



міокарда з втраченою життєздатністю за відсутності причин, не пов'язаних з ішемією. При нормальній функції значний ІМ практично заперечується, але не можна заперечити наявність невеликого ІМ [194]. Таким чином, методи візуалізації корисні для ранньої діагностики та виписування пацієнтів з підозрюваним ІМ. Проте якщо у відповідний час було визначено концентрацію біомаркера, яка виявилася нормальною, то це заперечує наявність гострого ІМ і має пріоритет над критеріями візуалізації.

Аномальні регіональні рухи міокарда та його потовщення можуть бути викликані гострим ІМ або одним або кількома іншими станами, включаючи попередній інфаркт, гостру ішемію, оглушення або гібернацію. До регіональної втрати міокардом життєздатності або функціональних порушень також можуть призвести такі неішемічні стани, як кардіоміопатія та запальні або інфільтративні захворювання. Тому позитивна прогностична цінність візуалізації при гострому ІМ є невеликою, якщо не можна заперечити ці стани та якщо не буде виявлено нову аномалію або можна буде припустити, що вона з'явилася на тлі інших ознак гострого ІМ.

В умовах гострого ІМ також можна використовувати МРТ серця для оцінки наявності та площі міокарда, що наражається на ризик (набряку міокарда), уцілілого міокарда, мікросудинної обструкції, внутрішньоміокардіального крововиливу та розміру інфаркту, тобто всіх маркерів пошкодження міокарда, що мають прогностичну цінність [190]. У пацієнтів з можливим гострим ІМ, але з необструктивними коронарними артеріями МРТ серця може допомогти діагностувати альтернативні захворювання, такі як міокардит, синдром Такоцубо, емболічний інфаркт або ІМ зі спонтанною реканалізацією [189].

### **34. Застосування методів візуалізації при пізній госпіталізації пацієнта з інфарктом міокарда**

У випадку пізнього надходження до лікарні пацієнта після підозрюваного ІМ наявність регіональних аномалій руху міокарда, його потовщення, стоншення або наявність рубця за відсутності причини, не пов'язаної з ішемією, забезпечують докази на підтвердження перенесеного ІМ. Роздільна здатність і специфічність МРТ серця для виявлення рубців на міокарді зробили цей метод дослідження цінним. Зокрема, здатність розрізняти субендокардіальні та інші варіанти рубців допомагає диференціювати ІХС та інші патології міокарда. Методи візуалізації також є

корисними для стратифікації ризику після встановлення остаточного діагнозу ІМ.

### **35. Нормативний погляд на інфаркт міокарда у клінічних дослідженнях**

У програмах розроблення лікарських засобів та пристроїв ІМ може бути критерієм залучення або використання як кінцевий параметр ефективності, зазвичай як компонент основного кінцевого критерію, а також як кінцевий параметр безпеки, що представляє інтерес для програм розроблення лікарських засобів [195, 196]. Універсальне визначення ІМ має велику користь для клінічних досліджень, оскільки дозволяє стандартизувати підхід для значущої інтерпретації та порівняння в різних дослідженнях або для об'єднання результатів з метою виявлення проблем, пов'язаних з безпекою. Для узгодження визначення ІМ важливо стандартизувати повідомлення про випадки ІМ комітетами з оцінки клінічних явищ. Це дозволило б з більшою оптиміальністю порівнювати частоту ІМ у різних дослідженнях із застосуванням лікарських засобів і пристроїв.

Не можна припускати, що результати визначення концентрації сТн за допомогою будь-якого одного методу аналізу є еквівалентними результатам, отриманим за допомогою іншого методу аналізу. Ці відмінності посилюються при використанні багатьох величин. Це може вплинути на результати, особливо в дослідженнях, в яких порівнюються такі стратегії, як ЧКВ та АКШ. Використання одного методу аналізу та/або центральної основної лабораторії під час дослідження могло б допомогти зменшити цю мінливість і може бути особливо актуальним для зменшення мінливості в дослідженнях для оцінки лікарського засобу або втручання, в якому основним кінцевим параметром безпеки є концентрація сТн. Проте стандартне використання одного методу аналізу, як правило, є неможливим у дослідженнях з подальшим спостереженням після виписування з лікарні, оскільки рецидив ішемії може виникати в різних лікарнях, в яких використовуються різні методики для визначення концентрації сТн. У клінічних дослідженнях необхідно встановити стандартизований підхід для визначення 99-го перцентиля ВРЗ для конкретного аналізу. Одним із підходів у великих багатоцентрових дослідженнях є використання рекомендованого виробником 99-го перцентиля ВРЗ для конкретного аналізу, щоб зменшити варіабельність між різними центрами при виборі граничної величини для ухвалення рішення про ІМ.

Множинні вимірювання концентрації високочутливого сТн порівняно з концентрацією звичайного сТн можуть мати помітно різні прогностичні наслідки. У відповідних випадках необхідно вказувати тип аналізу. Необхідно також вказувати та повідомляти кратність для 99-го процентилля ВРЗ як для пацієнтів з процедурними ураженнями міокарда, так і для пацієнтів з діагнозом ІМ типу 4а і 5-го типу. Необхідно також надати кумулятивний розподіл частот максимальних величин концентрації сТн для оцінки ІМ як кінцевого параметру в групах лікування. Це полегшить порівняння різних досліджень та проведення метааналізу.

### **36. Німий / нерозпізнаний інфаркт міокарда в епідеміологічних дослідженнях і програмах для забезпечення якості**

В епідеміологічних дослідженнях і в клінічних дослідженнях, в яких оцінюються серцево-судинні кінцеві параметри, зазвичай проводиться щорічний моніторинг ЕКГ для виявлення нерозпізаного або безсимптомного ІМ з патологічним зубцем Q. Ці випадки супроводжуються несприятливими наслідками [197]. Стосовно того, як часто потрібно контролювати дані ЕКГ для виявлення безсимптомного ІМ з патологічним зубцем Q або чи потрібно проводити регулярний моніторинг для виявлення безсимптомного ІМ, не існує чіткого консенсусу. При проведенні серійного моніторингу для пацієнтів із симптомним ІМ з патологічним зубцем Q було виявлено регрес патологічного зубця Q у значної кількості пацієнтів [198]. У клінічних дослідженнях щорічна реєстрація ЕКГ для виявлення безсимптомних випадків ІМ з патологічним зубцем Q вважається доцільною, якщо очікується, що в досліджуваній популяції відзначатиметься підвищена частота появи атеросклеротичних ускладнень. При аналізі необхідно враховувати результати початкової реєстрації ЕКГ, результати всіх проміжних реєстрацій ЕКГ і результати щорічної реєстрації згідно з протоколом, а також необхідно проводити аналіз результатів досліджень з візуалізацією за їх наявності.

### **37. Індивідуальні та суспільні наслідки визначення інфаркту міокарда**

Перегляд визначення ІМ має цілу низку наслідків для окремих осіб, медичних працівників і суспільства в цілому. Попередній або остаточний

діагноз є підставою для консультацій стосовно подальшого діагностичного дослідження, зміни способу життя, лікування та прогнозу для пацієнта. Сукупність пацієнтів з певним діагнозом є основою планування охорони здоров'я, а також політики і розподілу ресурсів.

Однією з цілей належної клінічної практики є досягнення остаточного та конкретного діагнозу, який підтверджується сучасними науковими знаннями. Цій меті відповідає підхід до визначення пошкодження міокарда та ІМ, викладений у цьому документі. Концептуальний зміст терміну «інфаркт міокарда» загалом не змінився, хоча й були розроблені нові чутливі методи для діагностики цієї патології. Таким чином, діагноз гострого ІМ – це клінічний діагноз, що базується на симптомах у пацієнта, змінах на ЕКГ та високочутливих біохімічних маркерах, а також на інформації, отриманій за допомогою різних методів для візуалізації.

Необхідно враховувати те, що таке універсальне визначення ІМ може супроводжуватися певними наслідками для пацієнтів та їх сімей, пов'язаними з психологічним статусом, страхуванням життя і здоров'я, професійної кар'єри, а також з отриманням і подовженням посвідчень водія та пілота. Цей діагноз також має суспільні наслідки, пов'язані з кодуванням залежно від діагнозу, відшкодуванням витрат у лікарнях, медичною статистикою, наданням лікарняних листів та встановленням інвалідності. Щоб вирішувати ці проблеми, лікарі повинні мати адекватну інформацію про діагностичні критерії. Тому необхідно буде створити навчальні матеріали і відповідним чином адаптувати рекомендації з лікування.

### **38. Глобальні перспективи визначення інфаркту міокарда**

Серцево-судинні захворювання є глобальною проблемою охорони здоров'я, і їх поширеність постійно зростає в країнах, що розвиваються. Розуміння тягаря та наслідків ІХС для населення має надзвичайно важливе значення. Зміна клінічних визначень, критеріїв і біомаркерів додає викликів нашому розумінню та здатності поліпшувати здоров'я населення. Для клініцистів визначення ІМ має важливі й негайні терапевтичні наслідки. Для епідеміологів ці дані є часто ретроспективними, тому узгоджене визначення випадків має вирішальне значення для порівняння й аналізу тенденцій. Стандарти, що описуються у цьому звіті, підходять як для епідеміологічних

досліджень, так і для міжнародної класифікації хвороб [199]. Проте для аналізу тенденцій з плином часу важливо мати послідовні визначення і проводити кількісну корекцію при зміні біомаркерів або інших діагностичних методів [200], враховуючи те, що впровадження такого критерію, як концентрація сТн, привело до різкого збільшення кількості діагностованих ІМ в епідеміологічних дослідженнях [11, 201].

У країнах з обмеженими економічними ресурсами кардіальні біомаркери і методи візуалізації можуть бути недоступними, за винятком кількох

центрів, і навіть може бути відсутньою можливість запису ЕКГ. У країнах без обмеження ресурсів ВООЗ рекомендує використовувати універсальне визначення ІМ у рекомендаціях ESC/ACC/ANA/WHF, але в місцях з обмеженими ресурсами рекомендується застосовувати більш гнучкі стандарти. Таким чином, коли єдиною доступною інформацією є клінічний анамнез і ЕКГ, а дані про серцеві біомаркери є недоступними або неповними, діагноз ІМ може бути фактично підтверджено тільки появою патологічних зубців Q [11].

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу: [www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)

## 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 8302:2015)**

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

#### **Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)**

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

**Для статей латиницею:**

#### **Список 1 – Література (згідно з ДСТУ 8302:2015)**

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008;117(8):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 8302:2015)**

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 8302:2015, другий – згідно зі стандартом СВЕ. Списки літератури латиницею публікуються на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).