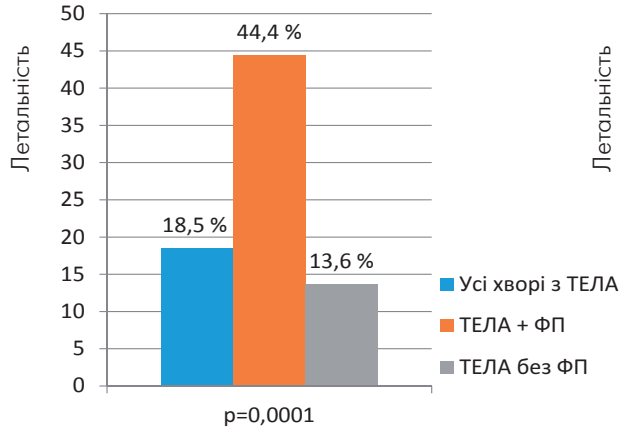
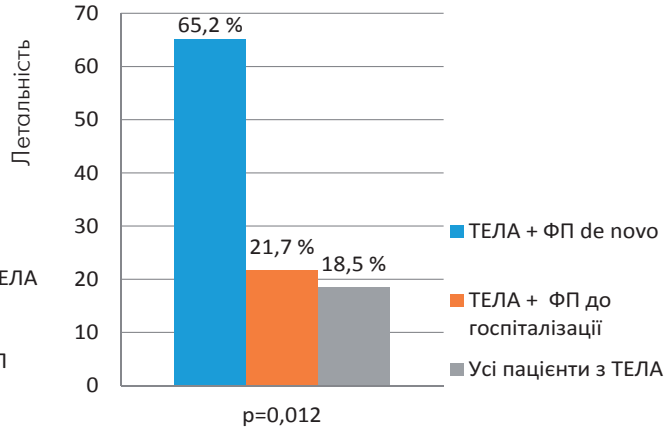
ISSN 1608-635X (Print)
ISSN 2664-4479 (Online)

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

- **Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії**
- **Зв'язок ST2 з результатом реваскуляризації та розвитком серцевої недостатності у хворих з гострим інфарктом міокарда**
- **Діагностична та прогностична цінність показників варіабельності глікемії в пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання**





Том 30 Номер 1–2 2023

www.ucardioj.com.ua

ДЖАРДІНС® – 1-й і єдиний зареєстрований в Україні препарат групи іНЗКТГ2* для лікування ВСІХ ФОРМ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НЕЗАЛЕЖНО ВІД ФРАКЦІЇ ВИКИДУ**[1–3]

ПРОСТО, ЕФЕКТИВНО ТА БЕЗПЕЧНО[1]

1 таблетка 10 мг 1 раз на добу | **Без титрування дози§** | **Незалежно від прийому їжі**

ССС – серцево-судинна смертність, ГСН - госпіталізація через серцеву недостатність.

* ДЖАРДІНС® – 1-й і єдиний інгібітор НЗКТГ2 станом на 01.09.2022 зареєстрований в Україні з показанням до застосування лікування симптоматичної серцевої недостатності.

** Дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю знФВ і збФВ (клас II, III або IV за класифікацією NYHA) і зниженою фракцією викиду (ФВЛШ ≤40%)[2].

§ При застосуванні ДЖАРДІНС® у комбінації з похідними сульфонілсечовини або інсуліном можна розглянути можливість використання нижчої дози похідних сульфонілсечовини або інсуліну для зниження ризику гіпоглікемії.[1]

1. Інструкція для медичного застосування препарату Джардінс®, серпень 2022. 2. Packer M, Anker S, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–1424. (EMPEROR-Reduced results and the publication's Supplementary Appendix.) 3. Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461. (EMPEROR-Preserved results and the publication's Supplementary Appendix.)

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ* ДЛЯ ПРЕПАРАТУ ДЖАРДІНС®.**

Склад. *Діюча речовина:* емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; *допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Код АТХ А10В К03. **Показання.** *Цукровий діабет 2 типу.* Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». *Серцева недостатність.* ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.*** Дозування. *Цукровий діабет 2 типу.* Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м2 і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30- 60 мл/хв/1,73 м) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. *Серцева недостатність.* Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥20 мл/хв/1,73 м становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Роттендорф Фарма ГмбХ, Німеччина. **Р.П. в Україні:** № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020.

*****Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.**

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. + 380 98 163 7650, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingelheim.com.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

Boehringer Ingelheim

PC-UA-101326 Cardiovascular JARDIANCE-03.2023

ДІОРЕН Торасемід

БХФЗ

ОСНОВА СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

СТИСЛА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТИ.
Склад: амп.: діюча речовина: торасемід; 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду 20 мг; **таб.:** діюча речовина: торасемід; 1 таблетка містить торасеміду 5 мг або 10 мг. **Лікарська форма: амп.:** розчин для ін'єкцій; **таб:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики. Код АТХ С03С А04. **Показання: амп.:** лікування набряків та/або виповів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу, наприклад, у випадку набряку легенів внаслідок гострої серцевої недостатності; **таб. 5мг:** есенціальна гіпертензія, лікування і профілактика рецидивів набряків та/або виповів, спричинених серцевою недостатністю; **таб. 10 мг:** лікування і профілактика рецидивів набряків та/або виповів, спричинених серцевою недостатністю. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини і до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, ниркова недостатність з анурією, печінкова кома або прекома, артеріальна гіпотензія, гіповолемія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, значне порушення сечовипускання (наприклад, внаслідок гіпертрофії передміхурової залози), період годування грудьою. **Спосіб застосування та дози: амп.:** розчин для ін'єкцій вводити внутрішньовенно, *дорослим:* при набряках та/або виповах, спричинених серцевою недостатністю лікування слід розпочинати із застосування одноразової дози 2 мл на добу, що еквівалентно 10 мг торасеміду, якщо ефект недостатній, то дозу збільшити до 4 мл на добу у вигляді одноразової дози (еквівалентно 20 мг торасеміду), якщо ефект і в цьому випадку буде недостатній, можна застосувати короткочасну (впродовж не більше 3 діб) терапію із введенням добової дози 8 мл, що еквівалентно 40 мг торасеміду; при гострому набряку легень внутрішньовенне введення разової дози 4 мл, що еквівалентно 20 мг торасеміду, в залежності від отриманого клінічного ефекту, цю дозу можна повторити з інтервалом 30 хвилин, забороняється перевищувати максимальну добову дозу 20 мл, що еквівалентно 100 мг торасеміду; **таб. 5 мг:** *дорослим:* при есенціальній гіпертензії рекомендована доза на початку лікування становить 2,5 мг торасеміду на добу (½ таблетки), зниження артеріального тиску відбувається повільно протягом першого тижня лікування та досягає максимального значення не пізніше 12 тижнів, якщо нормалізація артеріального тиску при щоденному застосуванні 2,5 мг торасеміду не відбувається через 12 тижнів лікування, то добова доза може бути підвищена до 1 таблетки, що еквівалентно 5 мг торасеміду, не слід перевищувати добову дозу, що дорівнює 1 таблетці (еквівалентно 5 мг торасеміду), оскільки при цьому не очікується подальшого зниження артеріального тиску; при набряках та/або виповах, спричинених серцевою недостатністю лікування слід розпочинати із застосування дози 5 мг торасеміду на добу (1 таблетка), зазвичай ця доза вважається підтримуючою, якщо добова доза 5 мг є недостатньою, слід застосувати добову дозу 10 мг, яку потрібно призначати щоденно, в подальшому добова доза торасеміду становить 10 мг, при недостатній ефективності добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду, залежно від тяжкості стану хворого; **таб. 10 мг:** *дорослим:* при набряках та/або виповах, спричинених серцевою недостатністю лікування слід розпочинати зі застосування дози 5 мг торасеміду на добу, що дорівнює ½ таблетки препарату, зазвичай ця доза вважається підтримуючою, якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то призначають добову дозу 10 мг торасеміду, яку слід призначати щоденно, в подальшому добова доза торасеміду становить 10 мг, при недостатній ефективності добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду, залежно від тяжкості стану хворого. **Побічні реакції: амп.:** *з боку кровотворної системи:* гемоконцентрація, тромбоцитопенія, еритроцитопенія та/або лейкоцитопенія; *з боку імунної системи:* алергічні реакції, при внутрішньовенному застосуванні можуть спостерігатися гострі, потенційно небезпечні для життя реакції гіперчутливості (анафілактичний шок), що потребують негайної медичної допомоги; *метаболічні розлади та порушення трофіки:* посилення метаболічного алкалозу, гіперглікемія, гіпокаліємія (при супутній дієті з низьким вмістом калію, при блюванні, діареї, після надмірного застосування проносних засобів, а також у пацієнтів із хронічною дисфункцією печінки). Залежно від дозування і тривалості лікування можливі порушення водно-електролітного балансу, наприклад, гіповолемія, гіпокаліємія та/або гіпонатріємія; *з боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, особливо на початку лікування, парестезії, синкопе, церебральна ішемія, сплутаність свідомості; *з боку органів зору:* порушення зору, *з боку органів слуху:* дзвін/шум у вухах, втрата/зниження слуху; *з боку серця:* ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда; *з боку судинної системи:* тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, порушення коронарного та центрального кровообігу; *з боку шлунково-кишкового тракту:* шлунково-кишкові розлади, наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, запори, особливо на початку лікування, ксеростомія, панкреатит, *з боку гепатобіліарної системи:* підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутамілтрансферази) у крові, *з боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини:* алергічні шкірні реакції, наприклад, свербіж, екзантема, реакції фотосенсибілізації, тяжкі шкірні реакції; *з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:* спазми м'язів, особливо на початку лікування, *з боку нирок та сечовивідних шляхів:* при порушенні сечовипускання, наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози, підвищене утворення сечі може супроводжуватися затримкою сечі і розтяганням сечового міхура; *загальні прояви та реакції у місці введення:* підвищена втомлюваність, загальна слабкість, особливо на початку лікування; *дані лабораторних методів досліджень:* підвищення концентрації сечової кислоти та ліпідів (тригліцериди, холестерин) у крові, підвищення концентрації сечовини і креатиніну в крові; **таб.:** *з боку системи крові та кровотворної системи:* згущення крові, зниження числа тромбоцитів, еритроцитів та/або лейкоцитів; *з боку імунної системи:* алергічні реакції, етаболічні розлади та порушення трофіки, посилення метаболічного алкалозу, гіперглікемія, гіпокаліємія при супутній дієті з низьким вмістом калію, при блюванні, діареї, після надмірного застосування послаблювальних засобів, а також у хворих із хронічною дисфункцією печінки, залежно від дозування та тривалості лікування можуть розвиватися порушення водного та електролітного балансу, наприклад гіповолемія, гіпокаліємія та/або гіпонатріємія; *з боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, особливо на початку лікування, парестезії, синкопе, церебральна ішемія, сплутаність свідомості; *з боку органів зору:* розлади зору; *з боку органів слуху та рівноваги:* дзвін у вухах, втрата слуху; *з боку серця:* ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда; *з боку судинної системи:* тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, а також розлади кровообігу та серцевої діяльності; *з боку травної системи:* розлади травлення, наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, запор, особливо на початку лікування, ксеростомія, панкреатит, *з боку гепатобіліарної системи:* підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гама-глутаміл-транспептидази) у крові; *з боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини:* алергічні шкірні реакції, наприклад, свербіж, екзантема, реакції фотосенсибілізації, тяжкі шкірні реакції; з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: спазми м'язів, особливо на початку лікування; *з боку нирок та сечовивідних шляхів:* у хворих із розладами сечовипускання, наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози, підвищене утворення сечі може призвести до її затримки та надмірного розтягнення сечового міхура; загальні прояви: втомлюваність, слабкість, особливо на початку лікування; *дані лабораторних досліджень:* підвищення концентрації сечової кислоти та ліпідів (тригліцериди, холестерол) у крові, підвищення концентрації сечовини і креатиніну в крові . **Категорія відпуску:** За рецептом. **Термін придатності: амп.:** 2 роки, після першого відкриття ампули розчин слід використати негайно; **таб.:** 3 роки. **Повна інформація про лікарські засоби в інструкції для медичного застосування. РП № UA/18315/01/01 від 17.09.2020, РП № UA/19312/01/01 від 22.04.2022, РП № UA/19312/01/02 від 22.04.2022. Інформація призначена для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.**

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

Національна академія медичних наук України

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска"
Національної академії медичних наук 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 30 Номер 1–2 2023

www.ucardioj.com.ua

Київ • 2023

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Головний редактор: О. М. Пархоменко

Заступники головного редактора: Л. Г. Воронков, М. Ю. Соколов

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. Тащук (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. Tchimburidze (Грузія)
A. Torbicki (Польща)
F. Verheugt (Нідерланди)
M. Viigimaa (Естонія)
P. Widimsky (Чехія)

Реєстраційне свідоцтво
Серія КВ № 125284–15224 ПР від 07.10.2022 р.

Засновник:
ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

Адреса редакції:
ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»
вул. Святослава Хороброго, 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

Підготовлено до публікації 28.04.2023 р.
Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgC

© Український кардіологічний журнал, 2023

© ТОВ «Четверта хвиля», 2023

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика **5** Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії
В.Й. Целуйко, Р.Н. Аскєров **7** Atrial fibrillation as prognostic factor in patients with pulmonary embolism
V.I. Tseluyko, R.N. Askerov

Зв'язок ST2 з результатом реваскуляризації та розвитком серцевої недостатності у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST
М.П. Копиця, Я.В. Гільова, І.М. Кутя, Ю.В. Родіонова, Л.Л. Петєньова **20** Soluble ST2 association with outcome of revascularization and the heart failure development in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation
M.P. Kopytsya, Ya.V. Hilova, I.M. Kutya, Yu.V. Rodionova, L.L. Petieniova

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Прихильність до лікування в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією
О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко **30** Adherence to treatment in patients with resistant arterial hypertension
O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko

Зміна нормального профілю артеріального тиску за різних чинників стресу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією
О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко, С.О. Прогонов **40** Changes in the normal blood pressure profile under various stress conditions in patients with arterial hypertension
O.O. Torbas, Yu.M. Sirenko, S.O. Progonov

COVID-19 / COVID-19

Модель для передбачення тяжкості перебігу COVID-19 у госпіталізованих хворих за даними кардіоваскулярного анамнезу та початкового клінічного стану
О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко, О.А. Голубовська **48** Development of an innovative technology for predicting the course of COVID-19 based on the analysis of clinical and anamnestic data
O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko, O.A. Golubovska

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Діагностична та прогностична цінність показників варіабельності глікемії в пацієнтів з обструктивною ішемічною хворобою серця після черезшкірного коронарного втручання
Я.Ю. Джунь, Г.Б. Маньковський
57

Diagnostic and prognostic value of glycemic variability in patients with obstructive coronary artery disease after percutaneous coronary intervention
Ya.Yu. Dzhun, G.B. Mankovskyi

Огляди / Reviews

Тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка. Частина 2. Можливості лікування
О.І. Іркін, Д.О. Білий
67

Thrombosis in the left ventricular cavity. Part 2. Treatment options
O.I. Irkin, D.O. Bilyi

Небіволол – бета-адреноблокатор з вазодилатаційними властивостями: досягнення і перспективи застосування
Г.М. Солов'ян, Т.В. Міхалєва, Л.О. Андросова
73

Nebivolol as a beta-blocker with vasodilating properties: achievements and prospects
A.M. Solovyan, T.V. Mikhalieva, L.O. Androsova

Інформація / Information

До відома авторів
83

Information for authors

Мета журналу

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

Редакційна політика

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

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

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 потреби 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).

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.

10. Перевага в публікації надається статтям англійською мовою.

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН УКРАЇНИ»

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

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

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. Святослава Хороброго, 5
www.strazhesko.org.ua facebook.com/strazhesko
тел. (044) 459-70-17, (067) 549-70-17

УДК 616.12-008.313+616.131-005.7-005.8-037
DOI: http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.719

Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії

В.Й. Целуйко [1], Р.Н. Аскєров [2]

[1] Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
[2] КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради

Мета роботи – проаналізувати особливості клінічного перебігу та визначення прогностичних критеріїв у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) та супутньою фібриляцією передсердь (ФП).

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз 243 медичних карток стаціонарних пацієнтів з діагнозом «ТЕЛА», що були послідовно госпіталізовані до КНП «МКЛ № 8» ХМР у період з 01.01.2018 до 01.01.2020. Критерій залучення – діагноз «ТЕЛА», верифікований мультиспіральною комп'ютерною томографічною ангіографією (МСКТ-ангіографія) легеневих судин та/або за результатами автопсії. Хворі були розподілені на групи: 1 – 45 (18,5 %) пацієнтів з ТЕЛА і ФП, 2 – 198 (81,5 %) пацієнтів з ТЕЛА без ФП. Пацієнти групи 1 були розподілені на підгрупи: 1А – 22 (48,8 %) хворих з ТЕЛА і ФП *de novo*; 1Б – 23 (51,2 %) хворих з ТЕЛА і ФП, що була наявна до епізоду гострої ТЕЛА. Проаналізовано клініко-анамнестичні, лабораторно-інструментальні параметри, рівні летальності, проведено статистичний аналіз даних.

Результати та обговорення. Пацієнти з групи 1 були старшими (відповідно (67,2±10,6) і (58,6±14,6) року), мали більше випадків ішемічного інсульту в анамнезі. Під час госпіталізації пацієнтів з високим ризиком було більше в групі 1; у хворих з невисоким ризиком за індексом PESI було більше балів, вони мали нижчу сатурацію крові, більшу частоту серцевих скорочень. За лабораторними показниками групи відрізнялися за рівнем нейтрофілів та креатиніну. За даними МСКТ-ангіографії легеневої артерії (ЛА) групи відрізнялися за розмірами легеневого стовбура, діаметрами легеневих артерій; за даними ехокардіографії – за розмірами лівого та правого передсердь, кінцеводіастолічним і кінцевосистолічним розмірами лівого шлуночка (ЛШ), фракцією викиду ЛШ, середнім тиском у ЛА. При порівнянні груп 1А та 1Б була виявлена різниця щодо кількості ішемічних інсультів (більше в групі 1Б). Значна частина хворих з групи 1А були з високим ризиком, крім того, пацієнти обох груп мали великі індекси за шкалою PESI. За лабораторними показниками групи статистично значуще відрізнялися за рівнем нейтрофілів та креатиніну. Розмір лівого передсердя був статистично значуще більшим у групі 1Б, проте середній тиск у ЛА був вищим у групі 1А. Загальна летальність становила 18,5 %, летальність в осіб без ФП та з ФП суттєво відрізнялася (відповідно 13,6 і 44,4 %). Статистично значуща різниця також спостерігалася за рівнем летальності в групах 1А та 1Б (відповідно 67,5 і 21,7 %). За даними уні- та мультиваріантного аналізу визначено фактори, що впливають на прогноз, зокрема ФП.

Висновки. У хворих з ТЕЛА ФП трапляється у 18,5 %, а у 9 % – уперше діагностована. Хворі з ФП і ТЕЛА в середньому були старшими за хворих з ТЕЛА без ФП на 8,6 року. У групі хворих з ФП рідше виявляють тромбоз вен нижніх кінцівок. У хворих з ФП статистично значуще більші розміри не тільки лівого, а й правого передсердя та нижча ФВ ЛШ. ФП, як і вік, сатурація крові киснем, наявність ожиріння, кількість балів за індексом PESI, є незалежним чинником, що пов'язаний з несприятливим прогнозом (госпітальною летальністю). За результатами моделі Каплана – Мейєра, найбільш виразний негативний вплив на найближчий прогноз має вперше діагностована ФП.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, венозна тромбоемболія, фібриляція передсердь, антикоагулянтна терапія, оральні антикоагулянти, фактори ризику, летальність.

Целуйко Віра Йосипівна, д. мед. н., професорка,
завідувачка кафедри кардіології, лабораторної
та функціональної діагностики
E-mail: viratseluyko@ukr.net

© В.Й. Целуйко, Р.Н. Аскєров, 2023

Стаття надійшла до редакції 22 лютого 2023 року

Відомо, що тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є третьою за поширеністю причиною смерті серед хвороб серцево-судинної системи після інфаркту міокарда (ІМ) та гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). Попри те, що з початку 1990-х років смертність від ТЕЛА значно знизилася, ця хвороба все ще спричиняє близько 36 тис. смертей за рік у США станом на 2018 р. [1], а загальна кількість випадків захворювання становить від 300 тис. до 600 тис. щороку. У 2004 р. ТЕЛА стала причиною понад 317 тис. смертей у шести країнах Європейського Союзу [2]. A. Cohen і співавтори, проаналізувавши летальні випадки від ТЕЛА, виявили, що тільки 7 % випадків ТЕЛА діагностовано прижиттєво, 34 % смертей від цієї патології були раптовими, а 59 % випадків взагалі не були діагностовані прижиттєво [3, 4]. Традиційно вважають, що джерелом емболії є вени нижніх кінцівок, а саме тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок (ТГВ). Однак, за даними K. van Langevelde і співавторів, приблизно 50 % випадків ТЕЛА виникають за відсутності ТГВ, і автори припускають, що джерелом також можуть бути праві відділи серця або легені артерії [5]. Потенційно причиною формування тромбів у правому передсерді може бути фібриляція передсердь (ФП), про що свідчать дані автопсій [6], клінічні випадки [7, 17] і дослідження [11–13].

ФП – це найпоширеніше хронічне порушення ритму серця у світі, основними несприятливими наслідками якого є насамперед тромбоемболічні ускладнення (традиційне уявлення про ГПМК), розвиток серцевої недостатності (СН) та/або її прогресування, інших хвороб серцево-судинної системи, погіршання якості і тривалості життя. ФП трапляється у 2–4 % осіб загальної популяції, тож можна припустити, що в Україні не менше ніж 400 тисяч пацієнтів з ФП. Середній вік хворих з ФП становить 75 років, а у віці понад 80 років поширеність цієї хвороби досягає 8–10 % [8]. За даними Європейського товариства кардіологів, протягом наступних десятиліть очікується збільшення кількості пацієнтів з ФП у 2–3 рази (у розвинених країнах). Пояснити такі темпи поширення можна через старіння населення, наявність та поширеність факторів, що призводять до розвитку хронічних захворювань (передусім серцево-судинних), та існування вже наявної супутньої патології. Ситуація в нашій країні з 24.02.2022 є ще драматичнішою, з огляду на бойові дії та участь у них великої кількості людей, масової міграції населення як у межах України, так і поза її межами, стрес, проблеми з наданням медичної допомоги, а іноді навіть і неможливість її отримати та інші додаткові фактори – все це тільки значно підвищує поширеність різних захворювань, зокрема серцево-судинних, у тому числі ФП і ТЕЛА.

ФП і ТЕЛА, як було зазначено, є захворюваннями, безпосередньо пов'язаними з тромбоемболіями. Ці патології мають багато спільних факторів ризику, таких як похилий вік, ожиріння, наявність супутньої патології, особливо серцево-судинної системи, запальні, онкологічні захворювання тощо. Результати досліджень про можливий взаємозв'язок ТЕЛА і ФП на сьогодні мають суперечливий характер. З одного боку, на цей час є результати нечисленних досліджень, які свідчать про вплив ФП, як *de novo*, так і тої, що була раніше, на клінічний перебіг та прогноз хворих з ТЕЛА. З другого боку, є дослідження, які вказують на те, що ФП не впливає на перебіг ТЕЛА; тому питання, чи впливає ФП, у тому числі *de novo*, на виникнення і перебіг гострої ТЕЛА, залишається відкритим. До того ж у доступних для аналізу публікацій у нашій країні ми не знайшли відповідних досліджень.

Мета роботи – проаналізувати особливості клінічного перебігу та визначення прогностичних критеріїв у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії та супутньою фібриляцією передсердь.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 243 медичних карток стаціонарних пацієнтів з діагнозом «ТЕЛА», що були послідовно госпіталізовані до КНП «МКЛ № 8» ХМР у період з 01.01.2018 до 01.01.2020. Критерієм залучення в дослідження була наявність діагнозу «ТЕЛА», що був верифікований за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії (МСКТ-ангіографія) та/або за результатами автопсії.

Проаналізовано клініко-анамнестичні дані (вік, стать, анамнез хвороби та життя) з урахуванням факторів ризику розвитку ТЕЛА (фактори значного, помірного та низького ризиків), визначення профілю ризику пацієнта («високий» – ТЕЛА з гіпотензією (систолічним артеріальним тиском (АТ) < 90 мм рт. ст. або його зниженням ≥ 40 мм рт. ст.) тривалістю більш ніж 15 хв, якщо це не викликане розвитком аритмії, гіповолемією або сепсисом; «низький» – ТЕЛА без шоку або артеріальної гіпертензії), визначення індексу PESI, загальних клінічних (клінічний аналіз крові з розрахунком рівнів еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, базофілів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ)) та лабораторних тестів (біохімічний аналіз крові з розрахунком рівнів загального білка, альбуміну, креатиніну, сечовини, аланінамінотрансферази (АЛТ),

аспартатамінотрансферази (АСТ), глюкози крові, фракцій білірубіну; коагулограма з розрахунком міжнародного нормалізованого співвідношення, D-димеру, протромбінового часу, фібриногену).

Серед інструментальних методів дослідження були застосовані електрокардіографічне дослідження, трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) та дуплексне ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок; МСКТ-ангіографія легеневих артерій (ЛА). Електрокардіографічне дослідження було проведено на апараті ХАІ-Медика «Кардіолаб». ЕхоКГ проводили за допомогою Acuson X2000 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом, визначали розміри задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП), правого шлуночка (ПШ), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), середній тиск у легеневій артерії (СТЛА), діаметр аорти (D аорти); а також ознаки гострого перенавантаження на ПШ: збільшення ПШ, сплощення міжшлуночкової перегородки (МШП), розширення нижньої порожнистої вени, ознака «60/60», виявлення наявності тромбів у ПШ. Ультразвукове сканування з допплерографією (ДУЗС) вен верхніх та нижніх кінцівок було проведено на апараті S20Pro. МСКТ-ангіографія ЛА була проведена за допомогою Somatom Definicion AS 64 (Siemens, Німеччина) з використанням внутрішньовенного контрастування (томогексол-350) за стандартним протоколом.

Терапія пацієнтів проводилася згідно з клінічною настановою «Тромбоемболія легеневої артерії» від 2016 року та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 року [2].

Статистичне опрацювання отриманих даних виконали за допомогою програми Statistica 12.0 та MedCalc. При нормальному розподілі кількісних ознак було розраховано середнє значення ± стандартне відхилення (M±σ). Вірогідність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Також було розраховано критерій Манна – Вітні. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при $p<0,05$. Оцінку значущості відмінності частот розраховували за допомогою критерію Пірсона. З метою виявлення зв'язку між досліджуваними показниками та порівняння відносного внеску кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної було проведено багатофакторний регресійний логістичний аналіз і розраховано коефіцієнт β, довірчий інтервал (ДІ), відношення шансів (ВШ).

За визначений період було госпіталізовано 243 пацієнти. Чоловіків було більше – 56,8 %. Майже половина хворих були похилого віку (45,7 %); мінімальний вік – 23 роки, максимальний – 91 рік. Факторами ризику найчастіше були АГ (62,1 %), тромбоз поверхневих вен (майже в половини), у кожного третього хворого – варикозне розширення вен нижніх кінцівок, практично у кожного четвертого – цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (пацієнтів з ЦД 1-го типу серед хворих не було) та ожиріння, у майже кожного п'ятого – онкологічне захворювання. Середній термін перебування в стаціонарі – (10,3±5,7) доби, серед хворих, що померли, – (2,92±4,26) доби. Летальність – 18,5 %. Даних щодо пацієнтів, яким було встановлено центральний венозний катетер; яким проводили гемотрансфузію; які приймали еритропоетини; яким було проведено екстракорпоральне запліднення, не було.

Серед хворих були ті, хто мав синусовий ритм, та ті, що мали ФП, як *de novo* на момент госпіталізації і під час перебування в стаціонарі, так і до гострої ТЕЛА. З огляду на це пацієнтів розподілили на дві групи: група 1 – 45 (18,5 %) пацієнтів з ФП, як *de novo*, так і наявною раніше, група 2 – 198 (81,5 %) пацієнтів без ФП. У групі 1 летальність становила 20 (44,4 %), в групі 2 – 27 (13,6 %). Клініко-анамнестичну характеристику пацієнтів наведено в *табл. 1.*

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати порівняльної оцінки свідчать, що серед хворих групи 1 була більша питома вага осіб похилого віку ($p=0,005$). Серед факторів значного ризику (ВШ > 10) найчастіше траплялися госпіталізація з приводу СН або ФП до 3 місяців, попри те, що статистично значущої різниці між групами не було. Серед факторів помірного ризику (ВШ від 2 до 10) застійна СН та ДН домінували, хоча статистично значущої різниці теж не було. Водночас у групі 1 було більше пацієнтів з ішемічним інсультом, який призводив до паралічів ($p=0,041$), що є одним із класичних ускладнень ФП. У групі 2 загалом хворі були молодші, осіб похилого віку було менше половини. Серед факторів значного ризику було більше переломів нижніх кінцівок ($p=0,017$). Отже, пацієнти з ФП є більш коморбідними, аніж пацієнти без ФП.

Під час надходження пацієнтів у стаціонар було проведено стратифікацію ризику 30-денної смертності від ТЕЛА за індексом PESI, якщо пацієнт був без шоку або артеріальної гіпотензії, а також визначено профіль хворих – «високий/невисокий ризик» *(табл. 2)*. Загалом за індексом PESI більше балів мали хворі з групи 1 ($p=0,0001$). Крім того, якщо загалом серед 243 хворих спостерігали нерівномірний розподіл за класами, то при

Таблиця 1

Порівняльна оцінка клініко-анамнестичних факторів ризику розвитку ВТЕ в пацієнтів з ТЕЛА

Показник	Загалом	Група 1	Група 2	p
Вік, років	60,2±14,7	67,2±10,6	58,6±14,6	0,0003
Стать, n (%)	138/105(56,8/43,2)	22/23 (48,9/51,9)	116/82 (58,6/41,4)	0,23
Фактори значного ризику, n (%)				
Переломи нижніх кінцівок	19 (7,5)	0 (0)	19 (9,6)	0,017
Протезування колінного або стегнового суглобів	3 (1,2)	0 (0)	3 (1,5)	0,539
Політравми	3 (1,2)	0 (0)	3 (1,5)	0,539
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс)	9 (3,7)	4 (8,9)	5 (2,5)	0,064
ІМ (до 3 міс)	13 (5,3)	3 (6,7)	10 (5,1)	0,476
ВТЕ в анамнезі	41 (16,9)	7 (15,6)	34 (17,2)	0,794
Травма спинного мозку	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,5)	0,815
Фактори помірного ризику, n (%)				
Артроскопічні операції на колінному суглобі	3 (1,2)	0	3 (1,5)	0,539
Автоімунні захворювання	12 (4,9)	3 (6,7)	9 (4,5)	0,389
Хіміотерапія	12 (5,3)	1 (2,2)	12 (6,1)	0,268
Застійна СН та ДН	14 (5,8)	5 (11,1)	9 (4,5)	0,094
Гормонозамісна терапія	6 (2,4)	2 (4,4)	4 (2,0)	0,308
Інфекції	11 (4,5)	2 (4,4)	9 (4,5)	0,668
Запальні захворювання кишечника	4 (1,6)	1 (2,2)	3 (1,5)	0,562
Онкологічне захворювання	43 (17,7)	7 (15,6)	36 (18,2)	0,432
Прийом оральних контрацептивів	2 (0,8)	0	2 (1,01)	0,663
Паралітичний інсульт	8 (3,3)	4 (8,9)	4 (2,0)	0,041
Тромбоз поверхневих вен	114 (46,9)	20 (44,4)	94 (47,5)	0,713
Тромбофілія	10 (4,1)	1 (2,2)	9 (4,5)	0,418
Фактори низького ризику, n (%)				
Ліжковий режим > 3 діб	27 (11,1)	5 (11,1)	22 (11,1)	0,587
ЦД	58 (23,9)	11 (24,4)	47 (23,7)	0,920
АГ	151 (62,1)	32 (71,1)	119 (60,1)	0,169
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	4 (1,6)	0 (0)	4 (2,0)	0,438
Похилий вік*	111 (45,7)	29 (64,4)	82 (41,4)	0,005
Лапароскопічні операції	18 (7,4)	4 (8,9)	14 (7,1)	0,674
Ожиріння**	56 (23,0)	13 (28,9)	43 (21,7)	0,302
Вагітність	3 (1,2)	1 (2,2)	2 (1,0)	0,461
Варикозне розширення вен	82 (33,7)	12 (26,7)	70 (35,4)	0,266

ВТЕ – венозна тромбоемболія; ДН – дихальна недостатність. * Похилий вік – понад 65 років. ** Індекс маси тіла (ІМТ) більш як 30 кг/м^2.

Таблиця 2
Оцінка тяжкості (ризику) пацієнтів з ТЕЛА під час госпіталізації

Показник	Загалом	Група 1	Група 2	p
PESI, n (%)				
Клас I (≤ 65 балів)	43 (17,7)	2 (4,4)	41 (20,7)	0,005
Клас II (66–85 балів)	71 (29,2)	12 (26,7)	58 (29,3)	0,726
Клас III (86–105 балів)	49 (20,2)	9 (20,0)	41 (20,7)	0,916
Клас IV (106–125 балів)	29 (11,9)	5 (11,1)	24 (12,1)	0,543
Клас V (> 125 балів)	51 (20,9)	17 (37,8)	34 (17,2)	0,002
Балів	99,36±38,74	118,3±43,5	92,6±36,2	0,0001
Ризик при ТЕЛА, n (%)				
Невисокий	207 (85,2)	28 (62,2)	179 (90,4)	<0,05
Високий	36 (14,8)	17 (37,7)	19 (9,6)	
ЧСС за 1 хв	93,0±20,4	102,6±23,0	91,0±19,2	0,002
АТ, мм рт. ст.	123,5±22,3	118,6±34,0	122,5±26,1	0,14
SpO_2, %	89,8±14,9	85,7±12,1	90,7±7,5	0,004

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; ЧСС – частота серцевих скорочень, SpO_2 – сатурація кисню.

порівнянні груп 1 та 2 виявляли різницю: хворі з ФП здебільшого мали вищий клас (зокрема клас V; p=0,002), водночас клас I (дуже низький ризик) траплявся частіше в пацієнтів без ФП (p=0,005). За профілем «високий/невисокий ризик» загалом було більше хворих з невисоким ризиком. Серед хворих з високим ризиком дещо частіше виявляли хворих з ФП (зокрема тахісистолічну форму). Аналіз вітальних параметрів при госпіталізації (ЧСС, АТ, сатурація крові) виявив, що у хворих групи 1 були вища ЧСС (p=0,002) та нижчий рівень SpO_2 (p=0,004). З огляду на те, що за клініко-анамнестичними даними не було статистично значущої різниці за наявністю супутньої патології, окрім випадків ішемічних інсультів, можна припустити, що пацієнти з ФП були важчі не тільки через похилий вік та супутню патологію.

За даними клініко-лабораторних досліджень у хворих групи 1 спостерігали більшу відносну кількість нейтрофілів (відповідно (77,3±10,0) та (69,6±12,9) %; p=0,0003), що, ймовірно, пов'язано з роллю нейтрофілів у процесах запалення та тромбоутворення; а також вищі рівні креатиніну (відповідно (123,6±57,8) і (107,4±74,6) мкмоль/л, p=0,01), що, ймовірно, було викликано гемодинамічними змінами або супутніми патологіями і посилювало тяжкість загального стану.

Загальна та порівняльна характеристики з параметрами МСКТ-ангіографії ЛА та ЕхоКГ наведені в *табл. 3*. Пацієнти групи 1 мали важчі ураження ЛС (p=0,002), ПЛА (p=0,0007), ЛЛА (p=0,00008) з високим рівнем статистичної значущості. Достатньо цікавими, за даними ЕхоКГ, є відмінності певних показників: у пацієнтів з ФП традиційно частіше реєстрували збільшення розмірів не тільки ЛП, що було очікувано (p=0,0001), а й ПП (p=0,0002) (за відсутності значущого збільшення розмірів ПШ), що потенційно може свідчити або про тривале гемодинамічне навантаження у ПП (за відсутності такого ж у ПШ), або про аналогічні зміни міокарда передсердь, як при ФП, що також може збільшити ризик формування тромбів локально в ПП. Також відрізнялися КСР ЛШ (p=0,026), КДР ЛШ (p=0,00003), ЗС ЛШ (p=0,004), МШП (p=0,003), ФВ ЛШ (p=0,0000001), що може потенційно вказувати на більш виражені структурні зміни міокарда в пацієнтів з ФП. СТЛА був дещо вищим у пацієнтів з ФП (p=0,088), що може свідчити про тяжче гемодинамічне ураження серця (у комплексі з даними МСКТ-ангіографії ЛА). Інформації щодо наявності тромбів у правих відділах серця за даними МСКТ-ангіографії ЛА немає.

З огляду на те, що до групи 1 увійшли хворі як з ФП, уже наявною до епізоду, так і ті, в яких ФП виникла вперше на тлі або під час ТЕЛА, пацієнти були розподілені на дві підгрупи: 1А – 22 (48,8 %) пацієнти з ФП *de novo*; 1Б – 23 (51,2 %) пацієнти, в яких ФП уже була до епізоду гострої ТЕЛА. Порівняльну клініко-анамнестичну характеристи-

Таблиця 3

Порівняльна оцінка показників МСКТ-ангіографії ЛА та ЕхоКГ у пацієнтів з ТЕЛА

Показник	Група 1	Група 2	p
ЛС, мм	33,1±5,6	29,6±4,6	0,002
ЛЛА, мм	26,9±3,7	23,9±3,2	0,00008
ПЛА, мм	27,7±3,6	24,9±4,3	0,0007
ЛП, мм	46,3±7,6	40,0±5,1	0,00001
ПП, мм	46,4±7,6	41,3±7,0	0,0002
ПШ, мм	29,6±7,3	28,5±6,9	0,56
КДР ЛШ, мм	50,3±7,6	48,2±7,9	0,026
КСР ЛШ, мм	37,5±7,7	32,8±6,2	0,00003
ЗС ЛШ, мм	11,3±2,0	10,1±1,8	0,004
МШП, мм	11,3±2,0	10,2±1,7	0,003
D аорти, мм	36,0±4,5	35,6±3,8	0,9
СТЛА, мм рт. ст.	45,8±17,7	40,6±17,4	0,08
ФВ ЛШ, %	51,0±10,0	60,0±8,0	0,0000001

ЛС – легеневий стовбур; ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія.

ку хворих з груп 1А та 1Б наведено в *табл. 4*. Летальність у групі 1А становила – 15 з 22 (65,2 %), 1Б – 5 з 23 (21,7 %). Загалом, з огляду на малу кількість хворих у групах, важко зробити певні висновки, проте за факторами ризику в пацієнтів з ФП *de novo* дещо частіше реєстрували тромбози поверхневих вен, пацієнти з ФП *de novo* були молодшими; в пацієнтів з ФП, що існувала до гострої ТЕЛА, частіше траплялися ішемічні інсульти, що супроводжувалися розвитком паралічу, хоча й не статистично значуще (p=0,06), що є «традиційним» ускладненням при цій аритмії. Цікавим є той факт, що в групі 1Б тільки 6 пацієнтів з 23 приймали колись пероральний антикоагулянт (5 – варфарин, 1 – ривароксабан), 17 з 23 не було раніше рекомендовано прийом антикоагулянтів. Серед пацієнтів, які приймали варфарин, ніхто не мав цільових значень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Усі пацієнти відзначили, що не приймали антикоагулянти регулярно.

Серед пацієнтів з високим ризиком з групи 1 (17 осіб) більшу частину становили пацієнти з ФП *de novo* – 11 осіб (кожний другий пацієнт з ТЕЛА та ФП *de novo*, що надійшов до лікарні), серед хворих з групи 1Б – тільки 6 з 17, що потенційно може вказувати на гемодинамічно тяжчий перебіг пароксизмальної форми ФП. Індекс PESI статистично значуще не відрізнявся: пацієнти з невисоким ризиком з обох підгруп мали високі бали *(див. табл. 4)*.

За даними клініко-лабораторних досліджень, хворі з ТЕЛА та ФП *de novo* мали вищі рівні нейтрофілів (p=0,02), що можливо пов'язано з ще більш вираженими проявами запального і протромботичного стану, враховуючи властивості нейтрофілів. Також не виявлено статистично значущої різниці між групами 1А та 1Б за даними МСКТ-ангіографії ЛА, що вірогідно пов'язано з малою кількістю осіб у групах. За даними ЕхоКГ статистично значуще відрізнялися такі параметри, як розмір ЛП (p=0,02); КДР ЛШ (p=0,02), КСР ЛШ (p=0,02), СТЛА (p=0,0004), що, ймовірно, може вказувати знову ж таки на гемодинамічно тяжчий перебіг ФП у таких пацієнтів *(табл. 5)*.

Як раніше було зазначено, летальність у пацієнтів з ФП та без ФП статистично значуще відрізнялася (відповідно 44,4 і 13,6 %). Також спостерігали статистично значущу різницю летальності в групах 1А та 1Б (p=0,01), з більшою летальністю серед хворих з ТЕЛА та ФП *de novo (рис. 1)*.

Для ідентифікації незалежних факторів впливу на летальність у пацієнтів було проведено уніваріантний та мультиваріантний логістичні аналізи *(табл. 6)*. Виявлено зв'язки між летальністю та наявністю ФП, незалежно від того, була вона *de novo* чи існувала раніше (p=0,01), класом PESI (p=0,04), SpO_2 (p=0,002), віком (p=0,007), ожирінням (p=0,001), ЦД 2-го типу (проте різниця була статистично не значуща, p=0,07).

Таблиця 4

Порівняльна оцінка клініко-анамнестичних факторів ризику* розвитку ВТЕ в пацієнтів з ТЕЛА і ФП

Фактор ризику	Група 1А (n=22)	Група 1Б (n=23)	p
Вік	64,7±12,2	69,7±8,8	0,117
Стать	11/11	11/12	0,560
Фактори значного ризику, n (%)			
Госпіталізація через СН або ФП (до 3 міс)	0 (0)	4 (17,4)	0,06
ІМ (до 3 міс)	2 (9)	1 (4)	0,500
ВТЕ в анамнезі	3 (13,6)	4 (17,4)	0,526
Фактори помірного ризику, n (%)			
Автоімунні захворювання	2 (9)	1 (4)	0,500
Хіміотерапія	0 (0)	1 (4)	0,511
Застійна СН та ДН	3 (13,6)	3 (13)	0,646
Гормонозамісна терапія	1 (4,5)	1 (4)	0,744
Інфекції	2 (9)	0 (0)	0,233
Запальні захворювання кишечника	0 (0)	1 (4)	0,511
Онкологічне захворювання	2 (9)	5 (24,6)	0,226
Паралітичний інсульт	0 (0)	4 (17,4)	0,059
Тромбоз поверхневих вен	14 (63,6)	7 (30,4)	0,026
Тромбофілія	1 (4,5)	0 (0)	0,489
Фактори низького ризику, n (%)			
Ліжковий режим > 3 діб	4 (18,1)	1 (4)	0,159
ЦД	5 (21,7)	7 (30,4)	0,403
АГ	14 (63,6)	18 (78,2)	0,226
Похилий вік**	12 (54,5)	17 (73,9)	0,148
Лапароскопічні операції	1 (4,5)	3 (13)	0,321
Ожиріння***	5 (21,7)	8 (34,7)	0,288
Вагітність	0 (0)	1 (4)	0,511
Варикозне розширення вен	8 (36,3)	5 (24,6)	0,226
Ризик при ТЕЛА, n (%)			
Низький	11 (50)	17 (73,9)	0,0009
Високий	11 (50)	6 (26)	
Індекс PESI, балів	114,1±35,3	121,3±50,2	0,96
ЧСС	102,1± 23,1	102,6±23,2	0,96
АТ	112,3± 25,6	125,4±39,7	0,4
SpO_2	85,0±13,5	86,6±10,2	0,76

* Відсутність певних факторів у таблиці свідчить про те, що ці фактори не траплялися в цих групах. ** Понад 65 років. *** ІМТ більш як 30 кг/м^2.

Таблиця 5

Порівняльна оцінка показників ЕхоКГ у пацієнтів з ФП *de novo* та ФП, що існувала до епізоду гострої ТЕЛА

Показник	Група 1А	Група 1Б	p
ЛП, мм	43,1±6,7	49,4±7,2	0,024
ПП, мм	46,1±9,3	46,35±6,10	0,909
ПШ, мм	32,2±9,3	27,75±3,70	0,294
КДР ЛШ, мм	46,7±7,9	53,5±6,0	0,016
КСР ЛШ, мм	34,2±7,2	32,8±6,2	0,016
ЗС ЛШ, мм	11,2±2,1	40,5±7,1	0,690
МШП, мм	11,1±2,1	11,4±2,0	0,625
D аорти, мм	35,0±2,8	36,9±5,6	0,317
СТЛА, мм рт. ст.	56,7±16,5	34,9±11,0	0,0004
ФВ ЛШ, %	52,0±10,5	51,0±9,4	0,74

Оцінку виживання хворих залежно від наявності ФП, як *de novo*, так і ФП, що існувала до епізоду гострої ТЕЛА, наочно демонструє сформована нами модель Каплана – Мейєра (p=0,000001) *(рис. 2)*.

Отже, з огляду на наведені дані можна припустити, що наявність супутньої ФП, особливо ФП *de novo*, асоційована з гіршим прогнозом у пацієнтів, що мають гостру ТЕЛА. Аналіз публікацій та наукових робіт, присвячених цій темі, демонструє різні результати та висновки щодо особливостей перебігу, прогнозу, летальності, з якими нам потрібно ознайомитися для більшого розуміння.

Так, за даними K. Keller і співавторів [12] та K.B. Waleed і співавторів [13], відсутність ТГВ у пацієнтів з ТЕЛА частіше асоціювалася з наявністю ФП. Цікаво те, що ТГВ у пацієнтів з ФП та ТЕЛА частіше траплявся при пароксизмальній формі ФП [12] (у нашому випадку *de novo*), що збігається з нашими даними. Автори дослідження наголошують на можливості виникнення ТЕЛА на тлі ФП попри традиційне походження венозних тромбоемболій з вен нижніх кінцівок; також наголошується увага на тому, що прогноз (cost-relevant clinical outcome) у пацієнтів з ТЕЛА і ФП гірший, ніж у пацієнтів з ТЕЛА і без ФП, проте не впливає

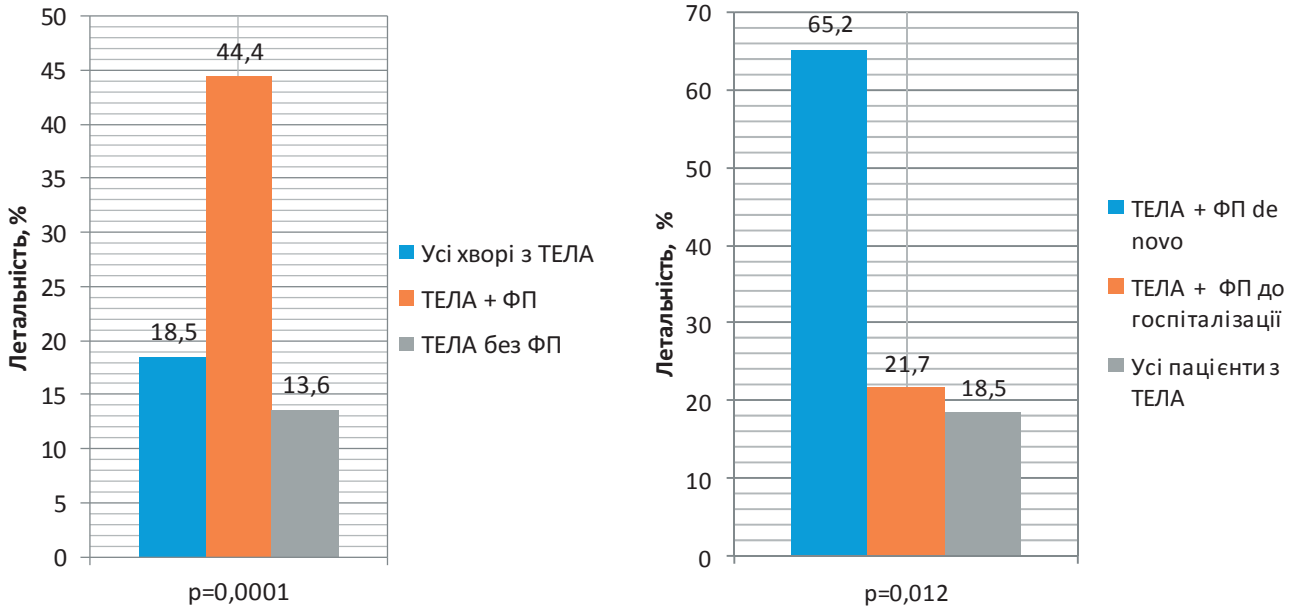


Рис. 1. **Порівняння летальності в пацієнтів з ТЕЛА залежно від періоду виникнення ФП.**

Таблиця 6

Уніваріантний та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз впливу різних факторів на летальність у пацієнтів з ТЕЛА

Показник	Залежна складова: летальність			
	β-коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
Уніваріантний логістичний аналіз (χ^2=70,36; p<0,0001)				
ФП	1,363	3,910	1,35–11,36	0,01
Клас за шкалою PESI	0,818	0,441	0,19–1,02	0,05
SpO_2	0,102	0,903	0,84–0,98	0,009
АГ	0,290	0,748	0,23–2,49	0,6
Загальний бал	0,038	1,039	1,01–1,07	0,01
Вік	0,030	1,031	0,97–1,09	0,3
Ожиріння	1,738	0,176	0,06–0,54	0,002
Похилий вік	0,703	0,495	0,12–1,99	0,3
Онкологічне захворювання	0,838	2,312	0,54–9,88	0,2
ЦД	0,971	2,640	0,87–7,98	0,08
Мультиваріантний логістичний аналіз (χ^2=67,46; p=0,0001)				
ФП	1,354	3,877	1,38–10,88	0,01
Клас за шкалою PESI	0,823	0,439	0,20–0,98	0,04
SpO_2	0,117	0,889	0,83–0,96	0,002
Загальний бал	0,035	1,036	1,01–1,07	0,01
Вік	0,055	1,057	1,01–1,10	0,007
Ожиріння	1,761	0,172	0,06–0,51	0,001
ЦД	0,975	2,651	0,92–7,61	0,07

на летальність, що не збігається з нашими даними, оскільки летальність у пацієнтів з ФП і ТЕЛА у нашому дослідженні вища. Автори дослідження не наводять даних щодо того, яка кількість пацієнтів з уже наявною ФП регулярно приймали оральні антикоагулянти (ОАК).

У своєму дослідженні K.B. Waleed і співавтори [13] наголошують можливій ролі ФП у розвитку ТЕЛА, з огляду на меншу кількість випадків ТГВ у пацієнтів з ТЕЛА та супутньою ФП даних щодо прогнозу та перебігу ТЕЛА з ФП у цьому дослідженні немає. Також у дослідженні було продемонстровано, що більша частина пацієнтів з ФП не приймали ОАК (здебільшого призначали антагоніст вітаміну К (АВК)), а з тих, хто приймав АВК, більша частина не досягла цільових значень МНВ – і, як було зазначено, автори наголошують, що в таких пацієнтів частіше виникали тромби в правих відділах серця, що і спричиняло ТЕЛА.

В іншому дослідженні, за участю приблизно 30 000 осіб, за даними K.F. Enga і співавторів [9], також було продемонстровано, що ФП, незалежно від типу, асоціювалася з підвищеним ризиком венозного тромбоемболізму. Виявлено, що особи з ФП незалежно від наявності ТЕЛА були старшими, ніж особи без ФП (навіть з наявністю ТЕЛА), що збігається з нашими даними. Серед хворих із ТЕЛА і ФП було менше випадків ТГВ, ніж у хворих з ТЕЛА без ФП, що знову ж таки вказує на потенційно інше джерело тромбоутворення. Також у цьому дослідженні було виявлено, що в пацієнтів з ФП упродовж перших 6 місяців від появи ФП ризик як ТЕЛА, так і ТГВ значно вищий, ніж у пацієнтів без ФП; після 6 місяців ризик ТГВ ніве-

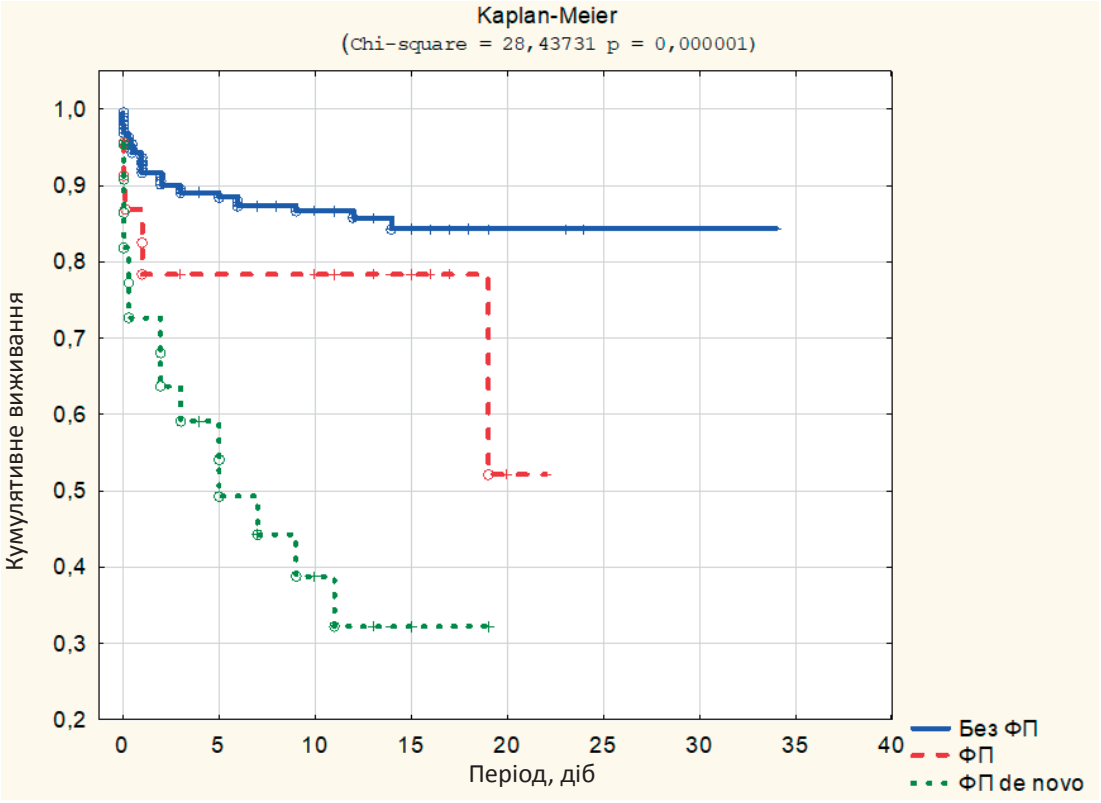


Рис. 2. **Показники кумулятивного виживання пацієнтів з ТЕЛА без ФП, ТЕЛА і ФП de novo, ТЕЛА і ФП, що існувала до епізоду гострої ТЕЛА, протягом періоду спостереження.**

люється, хоча ризик ТЕЛА залишається вищим, ніж у пацієнтів без ФП. Ці дані потенційно збігаються з нашими, що в пацієнтів з ФП *de novo* випадків ТГВ було більше, ніж у пацієнтів, у яких ФП існувала і раніше (хоча варто зазначити, що немає даних щодо тривалості ФП). У дослідженні не виявлено, який саме тип (*de novo* чи та, що існувала раніше) статистично значуще асоціювався з негативним прогнозом. Також немає даних щодо попереднього використання ОАК у пацієнтів з ФП та чи впливає прийом ОАК на частоту виникнення венозного тромбоемболізму.

За даними E.M. Hald і співавторів [10] ФП не тільки підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту, а й ТЕЛА, особливо протягом перших 6 місяців від встановлення діагнозу – і цей ризик був підвищеним протягом усього часу дослідження (понад 10 років).

У роботі K. Ptaszynska-Kopczynska і співавторів [11] висвітлюється взаємозв'язок між ФП і ТЕЛА. Науковці підкреслюють, як і у раніше наведених джерелах, частота ТГВ у пацієнтів з гострою ТЕЛА та ФП була меншою, що також вказує на інше джерело виникнення тромбів, які спричинили ТЕЛА. Автори наголошують на особливостях правих відділів серця в пацієнтів з ТЕЛА і ФП (статистично значуще частіше виявляли збільшення правих відділів серця). Не менш цікавим є те, що в нашій роботі статистично значуще відрізнялися тільки розміри правого передсердя, але не розміри правого шлуночка, що, ймовірно, пов'язано із залученням у ремоделювання не тільки лівого, а й правого передсердя. Стосовно ж прогнозу перебігу ТЕЛА із супутньою ФП, то автори наведеної роботи не наводять більш імовірних даних.

У дослідженні B. Bikdeli і співавтори [14] виявили, що ФП, як *de novo*, так і та, що існувала раніше, збільшувала летальність протягом 90 діб у пацієнтів з ТЕЛА, але з особливостями: так ФП *de novo* збільшувала смертність від будь-яких причин, зокрема і від ТЕЛА, але не від ішемічного інсульту, водночас ФП, наявна до гострої ТЕЛА, збільшувала смертність від будь-яких причин, але достовірно не внаслідок ТЕЛА. Ми не можемо екстраполювати ці дані на наше дослідження через відсутність проспективних спостережень, проте летальність за нашими даними в пацієнтів з ФП *de novo* була вищою, ніж у пацієнтів з наявною раніше ФП.

Про негативний вплив ФП на перебіг ТЕЛА стверджують D. Liu і співавтори [15]. Автори дослідження дійшли висновку, що наявність ФП, як пароксизмальної, так і персистентної форми, негативно впливає на виживаність пацієнтів упро-

довж 6 місяців після гострої ТЕЛА, а стійка ФП, що вперше виникла, є незалежним предиктором, який впливає на 6-місячну виживаність пацієнтів з гострою ТЕЛА. Появу ФП *de novo* автори пов'язують з тяжким гемодинамічним перенавантаженням серця, що може бути викликане масивною ТЕЛА, ішемічною хворобою серця, застійною СН, а отже, і ТЕЛА може провокувати розвиток ФП та погіршувати її перебіг, і ФП у майбутньому може погіршувати прогноз у пацієнта. У нашому дослідженні ми підтвердили вплив ФП як окремого фактора ризику негативного перебігу ТЕЛА.

R.B. Tang і співавтори [18], проаналізувавши 77 випадків ФП *de novo* в поєднанні з ТЕЛА та 154 випадки ТЕЛА без ФП, не підтвердили впливу ФП як незалежного фактора на перебіг та прогноз ТЕЛА.

Великим за обсягом та надзвичайно цікавим є дослідження, проведене L. Friberg і співавторами [20]. Дослідники зазначали, що ФП не є предиктором розвитку ТЕЛА. Привертає увагу кількість учасників дослідження – майже 1,5 млн осіб (приблизно 21 % дорослого населення Швеції). Було проаналізовано вірогідність розвитку ТЕЛА в пацієнтів з ФП: пацієнти з ФП більш коморбідні, ніж пацієнти із синусовим ритмом, що збігається із загальними даними та нашими результатами, водночас ризик розвитку ТЕЛА в пацієнтів з ФП був дещо вищий, ніж у пацієнтів із синусовим ритмом. Дослідники проаналізували окремо частоту розвитку ТЕЛА в пацієнтів з ФП на тлі застосування ОАК (у цьому дослідженні більше прямі ОАК) – ризик розвитку ТЕЛА не відрізнявся в пацієнтів з ФП та без цієї аритмії. З огляду на це дослідники і прийшли до висновку, що ФП (вірогідно на тлі терапії ОАК згідно з рекомендаціями) не є предиктором розвитку ТЕЛА. Чи був врахований статус прийому ОАК у нас? Як ми раніше зазначали, серед пацієнтів нашого дослідження не було тих, хто приймав регулярно (або взагалі приймав) ОАК у вигляді АВК чи ПОАК, що, ймовірно, і вплинуло на прогноз та перебіг ТЕЛА.

ВИСНОВКИ

1. Серед хворих з тромбоемболією легеневої артерії фібриляція передсердь трапляється у 18,5 %, у близько половини хворих це порушення ритму було вперше діагностоване. Хворі з фібриляцією передсердь у середньому старші на 8,6 року та статистично значуще рідше мали тромбоз вен нижніх кінцівок.

2. Результати порівняльного аналізу показників ехокардіографічного обстеження свідчать, що у хворих з фібриляцією передсердь статистично значуще більші розміри не тільки лівого, а й правого передсердя та нижча фракція викиду лівого шлуночка.

3. Встановлено, що фібриляція передсердь, як і вік, сатурація крові киснем, наявність ожиріння, кількість балів за індексом PESI, є незалежним чинником, який пов'язаний з несприятливим прогнозом (госпітальною летальністю), про що свідчать результати багатофакторного регресійного аналізу.

4. За результатами моделі Каплана – Мейєра, найбільш виразний негативний вплив на найближчий прогноз (госпітальну летальність) має вперше діагностована фібриляція передсердь.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея, план дослідження, редагування статті, формулювання висновків – В.Ц.; збір матеріалу, написання статті – Р.А.; статистичний аналіз даних – В.Ц., Р.А.

Література

1. Heart Disease and Stroke Statistics — 2021 Update. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.
2. Konstantinides SV, 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;41(4):543-603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756—64. PMID: 17938798.
4. Gulati M, Levy PD, Chair V, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.
5. Van Langevelde K, Srámek A, Vincken PW, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica.* 2013;98(2):309-15. doi: 10.3324/haematol.2012.069195. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22801962; PMCID: PMC3561441.

6. Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand.* 1969;185(5):373-9. PMID: 5808636.
7. Carmichael AJ, Martin AM. Pulmonary embolism: a complication of right atrial thrombi due to atrial fibrillation. *J R Soc Med.* 1991;84(5):313. doi:10.1177/014107689108400525. PMID: 2041017; PMCID: PMC1293239.
8. Фібриляція і тріпотіння передсердь / Ра ред. О.Й. Жарінова, В.О. Куця. Київ: Четверта хвиля, 2022. 248 с.: іл.
9. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism:the Tromsø study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(1):10-6. doi:10.1111/jth.12762. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25330989.
10. Hald EM, Rinde LB, Løchen ML et al. Atrial Fibrillation and Cause-Specific Risks of Pulmonary Embolism and Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3):e006502. doi:10.1161/JAHA.117.006502. PMID: 29378729; PMCID: PMC5850231.
11. Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, Sobkowicz B. Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7846291. doi: 10.1155/2019/7846291. PMID: 31531368; PMCID: PMC6720355.
12. Keller K, Prochaska JH, Coldewey M et al. History of deep vein thrombosis is a discriminator for concomitant atrial fibrillation in pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2015;136(5):899-906. doi:10.1016/j.thromres.2015.08.024. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26376038.
13. Waleed KB, Guan X, Li X et al. Atrial fibrillation is related to lower incidence of deep venous thrombosis in patients with pulmonary embolism. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1476-82. doi:10.21037/jtd.2018.01.177. PMID: 29707297; PMCID: PMC5906346.
14. Bikdeli B, Jiménez D, Del Toro J, et al. RIETE Investigators. Association Between Preexisting Versus Newly Identified Atrial Fibrillation and Outcomes of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(17):e021467. doi:10.1161/JAHA.121.021467. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34459215; PMCID: PMC8649245.
15. Liu D, Shi S, Liu X et al. Retrospective cohort study of new-onset atrial fibrillation in acute pulmonary embolism on prognosis. *BMJ Open.* 2021;11(9):e047658. doi:10.1136/bmjopen-2020-047658. PMID: 34551942; PMCID: PMC8461272.
16. Westerlund E, Fili A, Svennberg E. Prolonged electrocardiography registration does not lead to increased diagnosis of atrial fibrillation in pulmonary embolism patients, but sex affects generic health-related quality of life: Findings from a randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(48):e32197. doi:10.1097/MD.0000000000032197. PMID: 36482616; PMCID: PMC9726328.
17. Richardson AC, Omar M, Velarde G et al. Right Atrial Appendage Thrombus in Atrial Fibrillation: A Case Report and Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211010048. doi:10.1177/23247096211010048. PMID: 33899523; PMCID: PMC8082980.
18. Tang RB, Jing YY, Xu ZY et al. New-Onset Atrial Fibrillation and Adverse In-Hospital Outcome in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(8):887-94. doi:10.1055/s-0040-1718397. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33368110.
19. Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation in the Course of Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5049802. doi:10.1155/2017/5049802. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28280732; PMCID: PMC5322430.
20. Friberg L, Svennberg E. A diagnosis of atrial fibrillation is not a predictor for pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2020;195:238-42. doi:10.1016/j.thromres.2020.08.019. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32799131.

Atrial fibrillation as prognostic factor in patients with pulmonary embolism

V.I. Tseluyko [1], R.N. Askerov [2]

[1] V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine
[2] Kharkiv City Clinical Hospital # 8, Kharkiv, Ukraine

The aim – to analyze the clinical course and prognostic factors in patients with pulmonary embolism (PE) and concomitant atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. We analyzed 243 medical cards of patients with diagnosis «PE» who were hospitalized to Kharkiv City Clinical Hospital No.8. during 01.01.2018 – 01.01.2020 period. The inclusion criteria was diagnosis «PE» verified by multispiral computed tomography angiography (CTPA) of pulmonary arteries and/or by autopsy. Patients were divided in several groups: 1 – PE with AF (45 pts – 18.5 %), 2 – PE with no AF (198 pts – 81.5 %). Patients from group 1 were divided in such subgroups as: 1A – PE + AF *de novo* (22 pts – 48.8 %); 1B – PE + AF existing before acute PE (23 pts – 51.2 %). Clinical, anamnestic, biochemical, instrumental parameters, mortality rates were measured; statistical analysis was done.

Results and discussion. Pts from group 1 were older (67.2±10.6 vs 58.6±14.6), had more cases of ischemic strokes in past. By admission to hospital most of high-risk patients were among group 1. We noticed that patients from group 1 who had low-risk profile also had respectively higher points measured by PESI. Patients with PE + AF had respectively lower saturation and higher heart rate; granulocyte count and serum creatinine ration. Several parameters measured with CTPA and echocardiography differed significantly in PE + AF and PE without AF groups: diameter pulmonary trunk; diameter of pulmonary arteries, size of the left and right atrium, left ventricle (LV) end diastolic diameter, LV end systolic diameter, LV ejection fraction and mean pulmonary arterial pressure (PAP). There were several differences between 1A and 1B groups:

patients with PE + AF existing before had more cases of ischemic stroke. High-risk status was much common among patients with PE + AF *de novo* despite the fact that all patients with PE + AF with low-risk status had high points and classes measured with PESI. We noticed that patients with PE + AF had also respectively differences in granulocyte count and serum creatinine. There were also differences in echocardiographic parameters as size of left atrium (bigger in group 1B) while mean PAP was much bigger in group 1A. It should be mentioned that general mortality rate was 18.5 %, while there were big differences between mortality rates in groups 2 and 1 (13.6 % vs 44.4 %). Mortality rate differed significantly in patients with PE + AF *de novo* and PE + AF existing before (67.5 % vs 21.7 %). We used uni- and multivariate analyses to find out prognostic factors (AF is among them).

Conclusions. AF was found in 18.5 % of patients with PE, AF de novo – in 9 %. Patients with PE + AF were 8.6 years older than patients with PE without AF. Vein thrombosis is less common among patients with PE + AF. Patients with PE + AF have larger sizes of left and right atrium and more poor ejection fraction of left ventricle. AF, as age, blood saturation, obesity, PESI score, is independent prognostic factor of adverse clinical outcome. Performed by Kaplan – Meier AF *de novo* has the most adverse impact on prognosis in the nearest time period for patients with PE.

Key words: pulmonary embolism, venous thromboembolism, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, oral anticoagulants, risk factors, mortality.

УДК 616.127-005.8-037:616-003.725
DOI: http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.2029

Зв'язок ST2 з результатом реваскуляризації та розвитком серцевої недостатності у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

М.П. Копиця, Я.В. Гільова, І.М. Кутя, Ю.В. Родіонова, Л.Л. Петєньова

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

Мета роботи – дослідити взаємозв'язок між рівнем біомаркера sST2 і ступенем відновлення епікардіального кровоплину та розвитком серцевої недостатності протягом 6 місяців у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).

Матеріали і методи. У дослідженні взяв участь 61 пацієнт з ГІМ з елевацією сегмента ST, 51 (83,6 %) чоловік та 10 (16,4 %) жінок, середній вік становив (59,85±10,01) року. Всім пацієнтам у першу добу захворювання визначали стандартні клініко-біохімічні показники, а також рівень sST2 імуноферментним методом із використанням набору реактивів Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics (США). Пацієнти були поділені на дві групи залежно від ступеня відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії (TIMI): до першої групи (n=12) увійшли пацієнти з TIMI 0, I, II, до другої групи (n=49) – з TIMI III.

Результати та обговорення. Встановлено, що рівень sST2 статистично значуще вищий у перші години захворювання в групі з невідновленим або зниженим епікардіальним кровоплином (TIMI 0–II) після проведення ЧКВ (p=0,003). ROC-аналіз показав, що рівень sST2 більше ніж 34,2 нг/мл, визначений у перші години захворювання, є незалежним маркером несприятливої реваскуляризації (TIMI 0–II) у хворих на ГІМ з чутливістю 92,3 % та специфічністю 62,5 %; площа під кривою AUC становила 0,8 (95 % довірчий інтервал 0,651–0,873; p=0,001). Під час проведення уніваріантного (χ^2=17,741; p=0,04) та мультиваріантного (χ^2=9,293; p=0,004) логістичного аналізу sST2 виявився значним чинником несприятливого результату реваскуляризації епікардіальних судин (II).

Висновки. sST2 тісно взаємопов'язаний зі ступенем відновлення епікардіального кровоплину в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST і має важливе клінічне значення як діагностичний маркер.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, sST2, кровоплин TIMI.

Гострий коронарний синдром (ГКС) – найсерйозніша причина смерті в усьому світі. Про це свідчить приклад розвинених країн, в яких, попри впровадження високотехнологічних втручань, використання нових ефективних лікарських засобів та підвищення обізнаності населення для якомога раннього звернення по медичну допомогу, летальність залишається високою. Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) забезпечує відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ), і це значний внесок у регрес симптомів захворювання та поліпшення прогнозу.

Біомаркер sST2 (soluble suppression of tumorigenesis 2, або розчинний супресор пухлинного генезу 2) є незалежним предиктором несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з інфарктом міокарда, проте прогностичне значення sST2 у прогнозі несприятливого результату реваскуляризації в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST досі вивчене недостатньо [23].

Для оцінки ступеня відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії використовують шкалу TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Важливо виявляти маркери, які дадуть змогу передбачити несприятливий перебіг реваскуляризації.

Кутя Інна Миколаївна, к. мед. н., мол. наук. співр.
відділу профілактики та лікування невідкладних станів
E-mail: kutyainna12@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 листопада 2022 року

© М.П. Копиця, Я.В. Гільова, І.М. Кутя, Ю.В. Родіонова, Л.Л. Петєньова, 2023

Новітній маркер sST2, представник сімейства рецепторів інтерлейкіну(IL)-1, відіграє важливу роль у процесах запалення та розвитку серцевої недостатності (СН) [14]. Доведено, що рівні sST2 підвищуються при серцево-судинному стресі і фіброзі міокарда [15, 19]. sST2 конкурентно зв'язується з IL-33 та блокує його позитивний вплив на міокард, викликаючи фіброз і СН [28, 29]. У дослідженнях [10, 18] було показано, що високий рівень sST2 є незалежним предиктором смерті в пацієнтів з ГКС як у короткостроковий, так віддалений періоди. Встановлено взаємозв'язок між високими рівнями sST2 та несприятливими серцево-судинними подіями в пацієнтів з ГІМ [10]; проте прогностичне значення sST2 у передбаченні несприятливого результату реваскуляризації в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST до теперішнього часу вивчено недостатньо.

Мета роботи – дослідити взаємозв'язок між рівнем біомаркера sST2 і ступенем відновлення епікардіального кровоплину та розвитком серцевої недостатності протягом 6 місяців у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 61 пацієнт з ГІМ з елевацією сегмента ST, 51 (83,6 %) чоловік і 10 (16,4 %) жінок, середній вік становив (59,85±10,01) року. Пацієнти були госпіталізовані протягом перших годин захворювання.

ГІМ діагностували на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних досліджень відповідно до Європейських рекомендацій з діагностики та лікування ГІМ з елевацією сегмента ST [2, 12]. Дослідження проводили відповідно до положень Гельсінської декларації, протокол дослідження було схвалено комісією з питань етики та деонтології. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями вилучення були такі: перенесений у минулому інфаркт міокарда, встановлена до індексної події хронічна СН, тяжкі супутні хронічні захворювання (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації < 45 мл/(хв·1,73 м^2), кровотечі), наявне онкологічне захворювання, оперативні втручання протягом 2 місяців до дослідження, психічні захворювання, велика депресія, нездатність розуміти суть дослідження та інформованої згоди.

Усім пацієнтам у першу добу захворювання визначали стандартні клініко-біохімічні показники згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 вересня 2021 року № 1936. Додатково визначали рівень sST2 імуноферментним методом з використанням набору реактивів Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics (США). Кров для визначення рівня sST2 і для оцінювання клініко-біохімічних показників, забиралася після ЧКВ протягом 24 годин.

Коронарну ангіографію проводили відразу після надходження пацієнтів до стаціонару за допомогою цифрової рентгенівської системи Integris Allura (Philips Healthcare, Best, Нідерланди), керованої променевим або стегновим судинним доступом. Коронарні артерії візуалізували з двома-трьома ортогональними проєкціями за звичайним протоколом. Для підтримки процедури контрастом Ultravist-370 (Baier Pharma GmbH, Німеччина) використовували автоматичний контрастний інжектор. Виконано первинне ЧКВ з голим металічним (bare-metal) стентом RebelTM (Platinum Chromium Coronary Stent-System, Boston Scientific, США) до інфарктозалежної артерії.

Ехокардіографічне дослідження проводили на 2–3-тю добу захворювання на апараті Medison SonoAceX6 (Корея), оцінювали кінцевосистолічний об'єм (КСО), кінцеводіастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка (ЛШ), діастолічну дисфункцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення Е (м/с), максимальну швидкість діастолічного наповнення передсердя А (м/с), їхнє відношення Е/А та фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном.

Пацієнти були розділені на дві групи відповідно до ступеня встановлення кровоплину в інфарктозалежній артерії (TIMI): до першої групи (n=12) увійшли пацієнти з TIMI 0, I, II, до другої (n=49) – з TIMI III.

ГІМ діагностували на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних досліджень відповідно до «Четвертого універсального визначення інфаркту міокарда» [25]. Протягом усього періоду лікування пацієнти отримували терапію відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів [12], а саме: еноксапарин у дозі 0,1 мг/кг маси тіла двічі на добу, ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг один раз на добу, клопідогрель у дозі 75 мг один раз на добу або тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу, розувастатин 40 мг або аторвастатин 40–80 мг 1 раз на добу, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Через 6 місяців спостереження оцінювали комбіновану кінцеву точку – виникнення СН.

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoftInc, США), Microsoft Office Excel 2003. Тест Шапіро – Вілка використо-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Перша група (n=12)	Друга група (n=49)	p
Демографічні показники та фактори ризику			
Чоловіки, n (%)	10 (83,3 %)	41 (83,7 %)	0,097
Жінки, n (%)	2 (16,7 %)	8 (16,3 %)	
Вік, років	62,66±10,01	57,16±10,70	0,104
Артеріальна гіпертензія, n (%)	11 (91,7 %)	34 (69,4 %)	0,116
Цукровий діабет 2-го типу, n (%)	1 (8,3 %)	12 (24,5 %)	0,209
Куріння, n (%)	8 (66,7 %)	19 (38,8)	0,156
Індекс маси тіла, кг/м^2	30,707±3,607	30,54±5,23	0,863
ШКФ CKD-EPI, мл/(хв · 1,73 м^2)	76,718±26,604	81,69±24,57	0,498
Гіперхолестеринемія*, n (%)	8 (66,7 %)	34 (69,4 %)	0,801
Локалізація ГІМ			
Передній ІМ, n (%)	7 (58,33 %)	23 (46,94 %)	0,483
Задній ІМ, n (%)	5 (41,67 %)	23 (46,94 %)	0,745
Інший, n (%)	0	3 (6,12 %)	0,383
Кількість уражених судин			
Одна, n (%)	2 (16,7 %)	13 (26,5 %)	0,483
Дві, n (%)	4 (33,3 %)	15 (30,6 %)	0,857
Три, n (%)	6 (50,0 %)	21 (42,9 %)	0,660
Інфарктозалежна коронарна артерія			
Стовбур ЛКА, n (%)	0	2 (4,08 %)	0,481
ПМША, n (%)	7 (58,33 %)	21 (42,86 %)	0,339
ПКА, n (%)	4 (33,33 %)	24 (48,98 %)	0,335
Д1 ПМША, n (%)	1 (8,33 %)	2 (4,08 %)	0,545
Рівень біомаркерів			
Тропонін I піковий, нг/мл	32,4 [11,2–43,8]	22,4 [14,8–32,6]	0,446
sST2, нг/мл	81,39 [38,53–136,19]	29,26 [22,77–52,78]	0,003
NT-proBNP, пг/мл	232 [112–348]	247 [115–354]	0,668

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ІМ – інфаркт міокарда; ЛКА – ліва коронарна артерія; ПМША – передня міжшлуночкова артерія; ПКА – права коронарна артерія; Д1 ПМША – перша діагональ (гілка) передньої міжшлуночкової артерії; NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду. * Гіперхолестеринемія – рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) > 4,9 ммоль/л.

вували для перевірки нормальності розподілу. Тест Фішера використовували для порівняння категоріальних змінних. При нормальному розподілі дані представляли як середнє ± стандартне відхилення. Для порівняння нормально розподілених змінних використовували критерій Стьюдента. Як описові статистики використовували непараметричні показники з огляду на відмінний від нормального розподіл ознак у групах, дані представлені як медіана, верхній і нижній квартилі. Між-

Таблиця 2
Гемодинамічні та ультразвукові показники у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Перша група (n=12)	Друга група (n=49)	p
ЧСС за 1 хв	74,0±18,5	77,2±14,7	0,617
САТ, мм рт. ст.	117,2±22,2	144,8±27,3	0,002
ДАТ, мм рт. ст.	73,2±13,6	85,38±13,80	0,325
ЛП, см	4,2±0,4	3,9±0,5	0,322
КДО ЛШ, мл	140,2±37,4	126,7±39,9	0,480
КСО ЛШ, мл	79,8±43,5	60,1±22,3	0,328
ФВ ЛШ, %	45,05±13,84	54,9±7,7	0,041
E/A	1,075±0,400	1,188±0,600	0,539
ММЛШ, г	263,0±60,8	238,41±70,20	0,913

ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЛП – ліве передсердя; КДО – кінцевий діастолічний об'єм; КСО – кінцевий систолічний об'єм; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка.

групові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію Манна – Вітні. Оптимальний граничний рівень sST2, що розділяє ступінь відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії, визначали за допомогою ROC-аналізу. Щоб знайти незалежні предиктори ступеня відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії (оцінка TIMI) застосовували логістичний регресійний аналіз. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при рівні значущості $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У *табл. 1* представлено клінічну характеристику хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST, які брали участь у дослідженні.

Порівняльний аналіз груп виявив, що за такими досліджуваними параметрами, як наявність артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, цукрового діабету 2-го типу, статусу куріння, індекс маси тіла, ШКФ, групи статистично не відрізнялися. Також групи статистично значуще не відрізнялися за локалізацією ГІМ, рівнями тропоніну I, NT-proBNP. Проте відзначали статистично значущу відмінність рівня sST2: у першій групі концентрація цього маркера більш ніж удвічі перевищила цей показник у другій групі ($p=0,003$). Розподіл пацієнтів за інфарктозалежною артерією між групами статистично значуще не відрізнявся. При цьому також відзначено, що за кількістю уражених судин статистично значущої різниці в групах не було.

Показники даних ЕхоКГ та гемодинаміки представлені на *табл. 2*. Обидві групи були зіставні за практично всіма параметрами: ЧСС, ДАТ, ЛП, КДО ЛШ, КСО ЛШ, E/A, ММЛШ ($p>0,05$). Проте групи відрізнялися за рівнями САТ та ФВ ЛШ, нижчу ФВ ЛШ та вищий рівень САТ спостерігали у хворих першої групи (TIMI 0–II). Це може розцінюватися як передумова подальшого несприятливого перебігу хвороби, проте такі значення САТ і ФВ можуть бути також наслідком менш ефективного відновлення кровоплину. Про причинно-наслідковий характер зв'язку цих змінних з показником TIMI можна стверджувати з упевненістю лише після проведення масштабніших проспективних досліджень.

Рівні sST2 та NT-proBNP залежно від локалізації оклюзії наведено в *табл. 3*. Наведені дані свідчать, що рівні біомаркерів sST2 та NT-proBNP не залежать від локалізації інфарктозалежної коронарної артерії.

Локалізація оклюзій у досліджуваних хворих за даними ЧКВ наведена на *рис. 1*.

Під час проведення ROC-аналізу було виявлено, що рівень sST2 більш як 34,2 нг/мл, визначений у перші години захворювання, є незалежним чинником несприятливої реваскуляризації (TIMI 0–II) у хворих з ГІМ з чутливістю 92,3 % та специфічністю 62,5 %; площа під кривою AUC становила 0,8 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,651–0,873; $p=0,001$) *(рис. 2)*.

За результатами уніваріантного ($\chi^2=17,741$; $p=0,040$) та мультиваріантного ($\chi^2=9,293$; $p=0,004$) логістичного аналізу виявили, що біомаркер sST2 був значущим чинником несприятливого перебігу

Таблиця 3

Рівні sST2 та NT-proBNP залежно від локалізації оклюзії у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Величина показника за умов локалізації оклюзії				p
	1	2	3	4	
	ПКА	ПМША	Д1 ПМША	Стовбур ЛКА	
sST2, нг/мл	28,123 [21,043–44,991]	30,431 [23,743–50,355]	29,820 [21,869–53,051]	24,352 [16,521–47,501]	p_{1-2}=0,149 p_{1-3}=0,117 p_{1-4}=0,944 p_{2-3}=0,822 p_{2-4}=0,551 p_{3-4}=0,515
NT-proBNP, пг/мл	129,532 [27,318–394,821]	100,725 [27,087–346,882]	370,853 [150,961–1939,060]	143,148 [127,181–306,943]	p_{1-2}=0,916 p_{1-3}=0,090 p_{1-4}=0,550 p_{2-3}=0,143 p_{2-4}=0,570 p_{3-4}=0,180

реваскуляризації епікардіальних судин (TIMI 0–II) шляхом ЧКВ у хворих з ГІМ *(табл. 4)*. При цьому інші проаналізовані змінні, зокрема наявність артеріальної гіпертензії, куріння, цукрового діабету, стать, передня локалізація ГІМ, рівень загального холестерину, ФВ ЛШ, КДО ЛШ та КСО ЛШ, не мали статистично значущого зв'язку з рівнем TIMI (p>0,05).

Щоб вивчити, як досліджувані фактори впливають на розвиток СН після ЧКВ у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST упродовж 6 місяців спостереження, провели уні- та мультиваріантний логістичний аналіз *(табл. 5)*.

Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз показав, що рівні sST2 є значущим чинником комбінованої кінцевої точки протягом 6 місяців спостереження (p<0,001). При цьому інші досліджувані параметри, як-от рівень тропоніну I, статус куріння, стать, рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, наявність ЦД 2-го типу, багатосудинного ураження, значення КДО ЛШ, КСО ЛШ, САТ та ДАТ не виявилися значуще пов'язаними з розвитком комбінованої кінцевої точки. Отже підвищений рівень sST2 пов'язаний з ризиком розвитку СН протягом 6 місяців у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST після ЧКВ.

З огляду на отримані результати можна припустити, що рівень sST2 протягом 24 годин значно пов'язаний із тяжкістю перебігу захворювання після ЧКВ, і його визначення дає змогу своєчасно підвищити ефективність терапії таких хворих.

Запальні стани відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу. Можливі фактори ризику низького відновлення кровоплину пов'язані із запальною активністю після ГІМ. Крім того, багатофакторні механізми відновлення нормального кровоплину роблять передбачуваність цього явища досить складною. sST2 є однією з молекул,

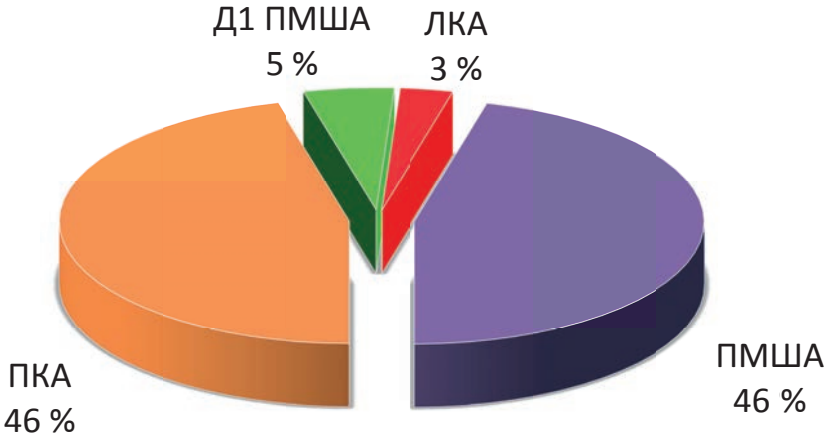


Рис. 1. **Локалізація оклюзій у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST (%).**

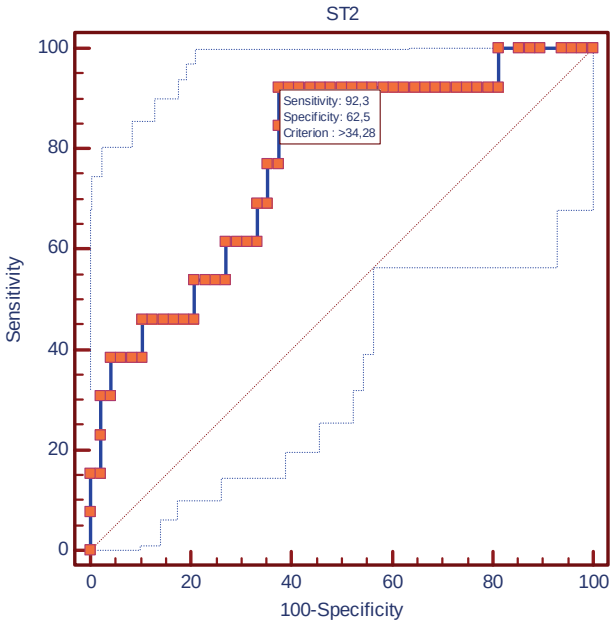


Рис. 2. **Результати ROC-аналізу значущості показника sST2 як діагностичного маркера несприятливого результату реваскуляризації у хворих з ГІМ.**

яка вивільняється кардіоміоцитами при ураженні міокарда. Зазначений біомаркер досить широко досліджується у хворих із СН [3, 13, 27]. Продовжується пошук асоціації sST2 з генетичними поліморфізмами при СН [1], однак його патофізіологічні особливості при ГІМ вивчені недостатньо. Наявні дані при інфаркті міокарда суперечливі [6, 9]. У дослідженні на мишах було показано, що шлях IL-33/sST2 індукує IL-6 і IL-8 і викликає системне запалення [29]. sST2 відіграє роль у вивільненні прозапальних цитокінів з макрофагів та викликає запалення і вивільнення вільних радикалів у гострій фазі інфаркту. Це узгоджується з нашими даними, згідно з якими рівень sST2 у пацієнтів з кровоплином за шкалою TIMI 0–II є статистично значуще вищим, ніж у пацієнтів з кровоплином TIMI III (p=0,003). Існують дослідження, в яких вивчали взаємозв'язок між запальними цитокінами і явищами зміненого коронарного потоку, що також може пояснити високі рівні ST2 [17].

Наші результати підтверджують дані досліджень, в яких вивчали роль sST2 у визначенні несприятливого перебігу ГІМ. M. Shimpo та співавтори вимірювали рівень ST2 у сироватці крові пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST у дослідженнях TIMI 14 та TIMI 23. Початковий рівень sST2 був статистично значуще вищим у пацієнтів, які померли, та у хворих, в яких розвинулася СН протягом 30 днів спостереження після індексної події. Аналізуючи виникнення несприятливих подій протягом місяця встановлено, що внутрішньолікарняна смертність (p=0,001) та комбінована кінцева точка смерть/СН (p=0,001) асоціювалися з високим рівнем sST2 [22]. Наші дані не супере-

Таблиця 4

Уніваріантний та мультиваріантний логістичний аналіз впливу досліджуваних факторів на несприятливий перебіг реваскуляризації у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST

Показник	β-коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
Уніваріантний логістичний аналіз (χ^2=17,741; p=0,040)				
sST2, нг/мл	0,028	1,0283	1,002–1,054	0,030
Артеріальна гіпертензія	3,336	28,117	0,606–1303,578	0,088
Куріння	0,896	2,451	0,201–29,824	0,481
Цукровий діабет 2-го типу	2,506	12,260	0,407–369,026	0,149
Чоловіча стать	1,146	3,148	0,082–119,595	0,536
Передня локалізація ГІМ	0,942	2,565	0,241–27,290	0,434
Загальний холестерин, ммоль/л	–0,960	0,382	0,096–1,518	0,171
КДО ЛШ, мл	–0,004	0,995	0,956–1,035	0,813
КСО ЛШ, мл	–0,018	0,981	0,908–1,060	0,633
ФВ ЛШ, %	–0,097	0,783	0,244–1,591	0,692
Мультиваріантний логістичний аналіз (χ^2=9,293; p=0,004)				
sST2, нг/мл	0,016	1,017	1,003–1,030	0,017

Таблиця 5

Фактори, що впливають на комбіновану кінцеву точку (розвиток СН) упродовж 6 місяців спостереження, у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST

Показник	β-коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
Уніваріантний логістичний аналіз (χ^2=59,311; p<0,001)				
sST2	–0,006	1,001	1,001–1,010	0,025
Тропонін I	–1,878	1,027	1,001–1,023	0,051
Куріння	–0,533	0,688	0,0328–11,2510	0,837
Чоловіча стать	1,372	3,963	0,791–12,571	0,102
Загальний холестерин	–0,547	0,501	0,000–21438	0,932
ХС ЛПНЩ	–0,347	0,823	0,000–54889	0,918
ХС ЛПВЩ	–6,991	0,001	0,000–16327	0,409
Тригліцериди	–0,912	0,451	0,000–8,001	0,857
ЦД 2-го типу	3,137	19,822	0,941–501,285	0,059
Багатосудинне ураження	1,412	3,947	0,902–19,912	0,081
КДО ЛШ	0,988	0,375	0,051–2,678	0,419
КСО ЛШ	0,735	0,499	0,088–3,711	0,587
ФВ ЛШ	0,967	0,573	0,039–10,611	0,702
САТ	–0,181	0,901	0,973–1,008	0,059
ДАТ	0,292	1,2327	0,983–1,635	0,078
Мультиваріантний логістичний аналіз (χ^2=29,910; p<0,001)				
sST2	–0,002	1,029	1,000–1,048	0,023

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності.

чать даним літератури – визначення рівня sST2 (його рівень понад 34,2 нг/мл) дає можливість передбачити несприятливий перебіг післяінфарктного періоду (p=0,001).

У дослідженні V.J. van den Berg та співавтори визначали рівень sST2 у пацієнтів з ГКС, після чого за ними спостерігали протягом року. Автори показали, що пацієнти зі стійким підвищенням концентрації sST2 мають вищий ризик повторного ГКС або серцевої смерті протягом одного року спостереження. При цьому повторні серійні вимірювання рівня ST2 не мали статистично кращого прогнозування кінцевої точки, ніж використання одного вимірювання в гострий період [21]. У нашому дослідженні підвищений рівень sST2 також є предиктором виникнення несприятливих подій у пацієнтів після ГІМ з елевацією сегмента ST протягом 6 місяців спостереження.

Результати нашого дослідження щодо діагностичної значущості sST2 у розвитку СН протягом 6 місяців після ЧКВ у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST великою мірою узгоджуються з даними, отриманими іншими дослідниками. Наприклад, T. Zhang та співавтори вивчали у своєму системному огляді значення sST2 як маркера при серцево-судинних захворюваннях, вони показали, що рівні ST2 можна використовувати як допоміжний діагностичний біомаркер СН. При цьому вони відзначили, що збільшення рівня sST2 значно пов'язане з прогресуванням СН [30].

J.A. Borovac та співавтори встановили, що рівень sST2 був незалежним предиктором внутрішньолікарняної смерті. Також вони стверджували, що особи, які вижили, з рівнем sST2 у сироватці ≥ 35 нг/мл мали значно вищу концентрацію маркерів запалення, порівняно з тими, в кого рівень sST2 < 35 нг/мл. Отже, їхня робота певною мірою узгоджується з нашими даними про перебіг СН у пацієнтів, які перенесли ГІМ з елевацією сегмента ST. Підвищення концентрації sST2 може передбачати клінічне погіршання перебігу СН. Це

дає можливість своєчасно інтенсифікувати лікування та попередити декомпенсацію, поліпшити прогноз захворювання [7].

В іншому дослідженні, присвяченому вивченню прогностичної ролі sST2 у пацієнтів після серцево-легеневої реанімації, R. Rezar та співавтори показали, що підвищений рівень sST2 був пов'язаний з високим ризиком смерті. Автори продемонстрували, що sST2 після серцево-легеневої реанімації мав позитивну кореляцію зі смертністю протягом 30 днів і 6 місяців після зупинки серця. Так, автори стверджують, що біомаркер sST2 може забезпечити об'єктивний підхід до прогнозування несприятливої події [20].

Зв'язок маркера зі смертністю в пацієнтів із СН встановили C.G. Bahuleyan та співавтори. Дослідники вивчали прогностичне значення sST2 у пацієнтів із СН, вони показали, що в пацієнтів із СН концентрація sST2 статистично значуще корелювала із серцевою смертністю та повторною госпіталізацією з приводу погіршання перебігу СН протягом одного року спостереження [5].

Варто відзначити і результати C.C.S. Tseng та співавторів. Вони показали, що рівень sST2 підвищений у пацієнтів з тяжкою СН через прозапальний і профіброзний шляхи активації. Вони ж встановили, що зменшення фіброзу та запалення в їхньому дослідженні були асоційовані зі зниженням рівня sST2, а кардіогенний шок та підвищений рівень С-реактивного білка пов'язані з вищими рівнями sST2. Вони припустили, що sST2 відіграє важливу роль у фіброзі, ремоделюванні міокарда ЛШ та прогресуванні СН, а отже підвищення рівня sST2 пов'язане з несприятливим перебігом СН [26].

Зв'язок sST2 зі смертністю у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) довели і M. Li та співавтори у великому дослідженні за участю 3641 пацієнта. Дослідники виявили, що вищий рівень sST2 значною мірою пов'язаний із серйозними несприятливими серцево-судинними подіями та смертю від усіх причин. sST2 має значну прогностичну цінність для серцево-судинних небажаних явищ у пацієнтів з ІХС, і ці результати надають нові докази прогностичної ролі sST2. Визначення рівня sST2 додатково до встановлених факторів ризику значно поліпшило прогнозування ризику несприятливих подій та смерті від усіх причин [16]. H.H. Chou та співавтори, оцінюючи рівень sST2 у прогнозуванні довгострокових результатів у пацієнтів з ІХС, також встановили, що вищий рівень sST2 передбачав більш високий показник смерті від усіх причин та серйозних несприятливих серцевих подій (MACE) протягом періоду спостереження при ІХС та СН [8].

Вивчаючи sST2 у ролі предиктора несприятливих клінічних наслідків саме щодо госпітальної смертності після аортокоронарного шунтування (АКШ), M.E. Stabler та співавтори виявили, що sST2 можна використовувати як біомаркер для виявлення пацієнтів з найбільшим ризиком внутрішньолікарняної смерті після операції АКШ, а підвищена концентрація sST2 пов'язана з внутрішньолікарняною смертністю після операції АКШ [24].

Крім ІХС і СН, білок, який ми вивчаємо, також є значущим прогностичним маркером і при вроджених вадах серця. L.W. Geenen та співавтори дійшли висновку, що є значущий зв'язок між рівнем sST2 та смертністю від усіх причин, СН, госпіталізацією, аритмією, тромбоемболічними ускладненнями або кардіологічними втручаннями з поправкою на клінічні змінні та NT-proBNP [11].

Ще одне важливе дослідження, на яке варто звернути увагу через діагностично-прогностичну роль sST2 при серцево-судинній патології, – це праця A. Aleksova та співавторів. Провівши глибокий огляд сучасних даних, автори відзначили, що високий рівень sST2 – це вагомий фактор в ідентифікації пацієнтів з ГІМ з підвищеним ризиком несприятливого ремоделювання ЛШ. Вони припустили, що таку роль sST2 реалізує через участь у активації нейрогуморальних та фіброзних патогенетичних шляхів. При цьому вони звертають увагу, що для стратифікації пацієнтів за ризиком несприятливого перебігу післяінфарктного періоду та розробки персоніфікованих схем лікування слід послідовно неодноразово вимірювати рівень sST2, що дає змогу оцінити ефективність лікування та виявити кандидатів для інтенсифікації терапії [4].

Маркер, який ми досліджуємо, швидко секретується кардіоміоцитами при значному перевантаженні. Механізми індукції та регуляції експресії ST2 при ГІМ ще маловідомі. Механічне перевантаження сприяє підвищенню концентрації ST2, але водночас прозапальні цитокіни з пошкоджених тканин можуть активувати секрецію sST2 сусідніми клітинами. sST2 регулює експресію прозапальних цитокінів з макрофагів, також sST2 сприяє трансформації Т-хелперів до Th2. Отже, sST2 може сприяти гуморальним та клітинно-опосередкованим запальним реакціям і, як наслідок, загоєнню та утворенню рубця, через це впливаючи на прогноз. Крім того, існують дані, що рівень ST2 при стабільній ІХС не пов'язаний з концентрацією високочутливого С-реактивного білка. Рівні sST2 незначно корелюють з показниками кардіонекрозу, що може свідчити про те, що sST2 відображає патофізіологію, яка відрізняється від класичних

маркерів некрозу міокарда. Підвищення рівня sST2 у сироватці крові не є специфічним для ГІМ, проте рівні sST2 обернено корелюють із ФВ у пацієнтів з неішемічною СН, тому необхідні додаткові дослідження із серійними оцінками функції шлуночків, щоб визначити, чи є перевантажений міокард джерелом sST2 у пацієнтів з інфарктом міокарда.

У нашому дослідженні були деякі обмеження, такі як розмір групи досліджуваних пацієнтів, проведення ЕхоКГ на 2–3-й день після госпіталізації, використання виникнення СН як кінцевої точки, замість так званих жорстких кінцевих точок (смерть або ГКС), які не використовували, оскільки не спостерігали в жодній групі протягом 6 місяців.

Потрібно й надалі досліджувати роль sST2 та інших біомаркерів у процесах відновлення кровотоку в інфарктозалежній артерії та шукати ефективні методи попередження ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Підвищений рівень біомаркера sST2 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання значно пов'язаний із погіршанням кровотоку (за шкалою TIMI). Рівень sST2, визначений у перші години, у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST є додатковим важливим діагностичним маркером ефективності реваскуляризації субепікардіальної коронарної артерії, його значення понад 34,2 нг/мл – вагома підстава, що свідчить про несприятливий результат реваскуляризації.

2. Підвищений рівень sST2, визначений у першу добу, значно пов'язаний з ризиком розвитку серцевої недостатності протягом 6 місяців у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, дизайн дослідження – М.К.; збір та опрацювання матеріалу – І.К., Я.Г.; огляд літератури – Ю.Р.; написання статті – І.К.; редагування тексту – П.Л.

Література

1. Меденцева Е.А., Рудык Ю.С. Роль маркера фиброза ST2 и полиморфизма гена ангиотензиногена в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2 типа. Georgian Med. News. 2018. № 2. С. 105–112.
2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST»: наказ МОЗ України № 1936 від 14 вересня 2021. URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1936282-21#n11.
3. Abou Ezzeddine OF, McKie PM, Dunlay SM, et al. Suppression of tumorigenicity 2 in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2).pii:e004382. doi:10.1161/JAHA.116.004382.
4. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med.* 2019;8(2):270. doi:10.3390/jcm8020270.
5. Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, et al. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction – A multicenter study. *Indian Heart J.* 2018;70(1):79-84. doi: 10.1016/j.ihj.2017.09.010.
6. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):64-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.043.
7. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, et al. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2818-28. doi:10.1002/ehf2.12882.
8. Chou HH, Hsu LA, Juang JJ, et al. Synergistic Effects of Weighted Genetic Risk Scores and Resistin and sST2 Levels on the Prognostication of Long-Term Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4292. Published 2022 Apr 13. doi:10.3390/ijms23084292.
9. Huang WP, Zheng X, He L, Su X, Liu CW, Wu MX. Role of Soluble ST2 Levels and Beta-Blockers Dosage on Cardiovascular Events of Patients with Unselected ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(11):1282-8. doi:10.4103/0366-6999.232819.
10. Gu L, Li J. Short-term and long-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019;39(6):BSR20182441. doi:10.1042/BSR20182441.
11. Geenen LW, Baggen VJM, van den Bosch AE, et al. Prognostic value of soluble ST2 in adults with congenital heart disease. *Heart.* 2019;105(13):999-1006. doi:10.1136/heartjnl-2018-314168.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
13. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-43. doi:10.1007/s10741-021-10105-w.
14. Crnko S, Printezi MI, Jansen TPJ, et al. Prognostic biomarker soluble ST2 exhibits diurnal variation in chronic

heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1224-33. doi:10.1002/ehf2.12673.
15. Lepojärvi ES, Piira OP, Pääkkö E, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left venticular diastolic filling properties. *Front Physiol.* 2015;6:200. doi:10.3389/fphys.2015.00200.
16. Li M, Duan L, Cai Y, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):49. doi:10.1186/s12933-021-01244-3.
17. Liu N, Hang T, Gao X, et al. The association between soluble suppression of tumorigenicity-2 and long-term prognosis in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238775. doi:10.1371/journal.pone.0238775.
18. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(10):1205-10. doi:10.17219/acem/126049.
19. Aimo A, Januzzi JL, Antoni Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Car.* 2019;74(17):2193-203. doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
20. Rezar R, Paar V, Seelmaier C, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 as outcome predictor after cardiopulmonary resuscitation: an observational prospective study. *Sci Rep.* 2021;11:21756. https://doi.org/10.1038/s41598-021-01389-x.
21. Van den Berg VJ, Vroegindewey MM, Umans VA, et al. Persistently elevated levels of sST2 after acute coronary syndrome are associated with recurrent cardiac events. Biomarkers. 2022;27(3):264-9. doi:10.1080/1354750X.2022.2032350.
22. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(18):2186-90. doi:10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
23. Somuncu MU, Kalayci B, Avci A, et al. Predicting long-term cardiovascular outcomes of patients with acute myocardial infarction using soluble ST2. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020;41(2):10.1515/hmbci-2019-0062. Published 2020 Feb 29. doi:10.1515/hmbci-2019-0062.
24. Stabler ME, Rezaee ME, Parker DM, et al. sST2 as a novel biomarker for the prediction of in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Biomarkers.* 2019;24(3):268-276. doi:10.1080/1354750X.2018.1556338.
25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
26. Tseng CCS, Huibers MMH, Gaykema LH, et al. Soluble ST2 in end-stage heart failure, before and after support with a left ventricular assist device. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(3):e12886. doi:10.1111/eci.12886.
27. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145-52. doi:10.5935/abc.20150151.
28. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, Roubille F, Cristol JP. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2020;501:120-30. doi:10.1016/j.cca.2019.10.029.
29. Vianello E, Dozio E, Tacchini L, Frati L, Corsi Romanelli MM. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;116:105619. doi:10.1016/j.biocel.2019.105619.
30. Zhang T, Xu C, Zhao R, et al. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:697837. doi:10.3389/fcvm.2021.697837.

Soluble ST2 association with outcome of revascularization and the heart failure development in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation

M.P. Kopytsya, Ya.V. Hilova, I.M. Kutya, Yu.V. Rodionova, L.L. Petieniova

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

The aim – to study the relationship between the sST2 level and the degree of epicardial blood flow recovery and with the heart failure (HF) development in 6 month follow-up in patients with STEMI after PCI.

Materials and methods. The study involved 61 patients with STEMI – 51 (83.6 %) males and 10 (16.4 %) females, with average age of 59.85±10.01 years. Standard clinical and biochemical parameters were determined, as well as sST2 level was measured by enzyme immunoassay using a reagent kit «Presage ST2 analysis, Critical Diagnosis» (USA) in all patients, on the first day of the disease. Patients were divided into two groups depending on the degree of blood flow recovery in a culprit artery (TIMI) The first group (n=12) included patients with TIMI 0, I, II, the second group (n=49) with TIMI III.

Results and discussion. The sST2 level was significantly higher in the first hours of the disease in the group with unrepaired or decreased epicardial blood flow (TIMI 0–II) after PCI (p=0.003). ROC analysis showed that sST2 levels above 34.2 ng/ml, detected in the first hours of the disease, is an independent marker of adverse revascularization (TIMI 0–I) in patients with STEMI with a sensitivity of 92.3 % and a specificity of 62.5 %; the area under curve (the AUC) is 0.8 (95 % CI=0.651–0.873; p=0.001). When conducting a univariate (χ^2=17.741; p=0.04) and multivariate (χ^2=9.293; p=0.004) logistic analyzes, sST2 was a significant influencer of the unfavorable outcome of epicardial vascular revascularization (TIMI 0–II).

Conclusions. sST2 is highly associated with the degree of epicardial blood flow recovery in patients with STEMI and is of great clinical importance as diagnostic marker.

Key words: acute myocardial infarction, sST2, TIMI blood flow.

УДК 616.12-008.331.1+615.22
DOI: http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.3039

Прихильність до лікування в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко

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

Мета роботи – виявити пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією та оцінити їхню прихильність до лікування із застосуванням фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 1146 пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією. Критеріями залучення були вік понад 18 років, середній рівень офісного артеріального тиску (АТ) більш як 140/90 мм рт. ст. за умови застосування трьох і більш як трьох антигіпертензивних препаратів. Використовували опитувальник Моріскі – Гріна (у модифікованій шкалі) (MMAS-8) щодо прихильності пацієнтів до лікування. Для визначення прихильності до лікування в частини пацієнтів визначали наявність препаратів у сечі в центральній лабораторії за методом хроматографії. Усім пацієнтам на початку проводили такі дослідження: вимірювання офісного систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ і частоти скорочень серця, добове моніторування АТ, біохімічне дослідження крові.

Результати та обговорення. За кількістю призначених антигіпертензивних препаратів пацієнти розподілялися так: 51,4 % хворих приймали три препарати; 48,6 % – 4–6 препаратів (чотири препарати – 37,1 %, п'ять – 9,1 %, шість – 2,4 %). Ступінь зниження офісного САТ і пацієнтів, що приймали 3 і більш як 3 препарати, становив (43,47±0,65) мм рт. ст., ДАТ – (20,33±0,74) мм рт. ст. ($p<0,001$ для обох значень). У 355 (31 %) пацієнтів не вдалося досягти цільового рівня офісного АТ. Тобто в них була істинна резистентна артеріальна гіпертензія. За даними опитувальника прихильності до лікування Моріскі – Гріна на тлі фіксованої потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид статистично значуще поліпшувалася прихильність до лікування за всіма питаннями анкети. Пацієнти набагато менше стали забувати прийняти таблетки, терапія стала стабільною та регулярною, значно менше стало випадків припинення прийому препаратів через погіршання стану пацієнта після їхнього прийому, усі 100 % пацієнтів напередодні візиту до лікаря приймали антигіпертензивні препарати, пацієнти припинили самі відміняти собі терапію, оскільки добре почувалися, набагато менше пацієнтів турбував незручний режим прийому препаратів. Розмір таблетки для пацієнтів мав значення тільки в 11,4 % пацієнтів на початку дослідження, та значуще не змінився через 3 місяці лікування фіксованою потрійною комбінацією. Але якби в пацієнтів був вибір, то 60 % із них вибрали б таблетку меншого розміру. За визначенням препаратів у сечі у 12 пацієнтів ми виявили, що 3 (25 %) пацієнти взагалі не приймали препарати.

Висновки. Резистентну артеріальну гіпертензію виявлено у 31 % пацієнтів, що приймали три і більш як три антигіпертензивних препарати. При визначенні прихильності до лікування за виявленням препаратів у сечі 25 % пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією не приймали взагалі призначені препарати, тобто у них була псевдорезистентність.

Ключові слова: резистентна артеріальна гіпертензія, прихильність до лікування, псевдорезистентність.

Рековець Оксана Леонідівна, к. мед. н.,
ст. наук. співр. відділу вторинних і легеневих гіпертензій
ORCID ID: 0000-0002-3925-2948
E-mail: recovets@ukr.net

© О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, 2023

Стаття надійшла до редакції 31 січня 2023 року

Проблеми, пов'язані з контролем артеріального тиску (АТ), належать до тих, що найчастіше обговорюються в кардіології. Упродовж останніх 20 років ситуація в цій галузі поліпшилася, здебільшого завдяки появі великої кількості антигіпертензивних засобів, вибір яких щороку зростає. Утім, як свідчать результати популяційних обстежень, до сьогодні досягнення цільових рівнів АТ залишається актуальною проблемою для багатьох категорій пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) навіть у розвинених країнах [1, 14].

Навіть за умови проведення адекватної антигіпертензивної терапії досягнення цільового рівня АТ у деяких випадках залишається складним завданням, зокрема, при резистентній АГ. До того ж значна частка припадає на псевдорезистентність. Резистентну АГ визначають як стійке підвищення АТ вище цільового рівня попри застосування одночасно трьох і більш як трьох антигіпертензивних препаратів різних класів в адекватних дозах, серед яких є зокрема діуретик [29]. Поширеність резистентної АГ становить 5–30 % [6]. Навіть незначне зниження АТ супроводжується зменшенням серцево-судинної захворюваності та смертності [9].

У лікарській практиці недостатня прихильність до лікування є однією з основних причин недосягнення цільового рівня АТ. За даними метааналізу, серед 19,5 тис. хворих протягом 12 міс припинили антигіпертензивне лікування 23 %, перервали – 31 %, змінили препарат – 35 % і лише 27 % хворих не змінювали лікування [4]. За таких умов втрату контролю АТ спостерігали у 41 % пацієнтів, розвиток інфаркту міокарда – у 15 %, інсульту – у 22 %, витрати на лікування збільшилися – у 44 % [13, 19]. Відомо, що неадекватний вибір препарату (групи лікарських засобів) – одна з основних причин недостатнього комплаєнсу. До того ж мають важливе значення такі характеристики препарату, як ефективний контроль над усіма параметрами добового моніторування АТ, 24-годинна тривалість дії, одноразовий прийом упродовж доби, переносимість (відсутність/прийнятність профілю побічних ефектів) [8, 30].

Більшість пацієнтів з АГ для досягнення цільового рівня АТ потребують лікування більш ніж одним препаратом [7]. Метою усіх стратегій лікування АГ є зниження систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ як спосіб запобігання ураженню органів-мішеней та серцево-судинним захворюванням, інсульту, захворюванню нирок та іншим небезпечним для життя захворюванням.

Фіксована комбінація зменшує кількість таблеток, які пацієнт повинен приймати, і тим самим поліпшує його прихильність до лікування. Метааналіз 9 досліджень щодо порівняння фіксованої комбінації з монотерапією в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом, АГ, туберкульозом показав, що прихильність до лікування фіксованою комбінацією була більшою на 26 % [17, 18]. Субаналіз досліджень з АГ показав збільшення на 24 % прихильності до лікування на тлі фіксованої комбінації порівняно з вільною комбінацією [10].

Мета роботи – виявити пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією та оцінити їхню прихильність до лікування із застосуванням фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 1146 пацієнтів з резистентною АГ. Рівень офісного АТ при прийомі 3 і більш як 3 антигіпертензивних препаратів становив ≥ 140/90 мм рт. ст. (середній рівень САТ/ДАТ при надходженні у відділення симптоматичних гіпертензій становив (174,60/100,50 ± 0,64/0,38) мм рт. ст.).

Обстеження пацієнтів та діагностику АГ здійснювали відповідно до Настанови та Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджених Наказом МОЗ № 384 від 24.05.2012 р. [1].

Критерії залучення. У дослідження залучали чоловіків та жінок віком понад 18 років за умови, що середній рівень офісного АТ був більшим за 140/90 мм рт. ст., виміряного в першій половині дня в положенні сидячи, за умов прийому 3 і більш як 3 антигіпертензивних препаратів.

Критерії незалучення. У дослідження не залучали вагітних жінок, пацієнтів із некомпенсованими захворюваннями печінки (рівні АСТ, АЛТ більші у три рази за верхню межу норми), серцевою недостатністю вище II функціонального класу (за Нью-Йоркською класифікацією), перенесеним інфарктом міокарда або гострим порушенням мозкового кровообігу менше ніж 3 місяці тому, декомпенсованим цукровим діабетом, після хірургічних втручань менше ніж 3 місяці тому, пацієнтів з вираженими ментальними порушеннями, набутими або вродженими вадами серця, нестабільною стенокардією, гострою серцевою недостатністю, а також пацієнтів, які брали участь в іншому дослідженні.

Це клінічне дослідження проводили відповідно до Закону України «Про клінічні засоби» та за етичними принципами, викладеними в Гельсінській декларації, а також згідно з «Інструкцією з проведення клінічних досліджень та експертизою матеріалів при клінічних дослідженнях», затверджених наказом МОЗ України від 01.11.2000 р.

Усім пацієнтам на початку проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання офісного САТ, ДАТ та частоти скорочень серця (ЧСС), добове моніторування АТ, біохімічне дослідження крові: визначення рівнів калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубіну, глюкози, ліпідного обміну крові, зокрема вмісту загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, індексу атерогенності; частині пацієнтів визначали рівні тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину, реніну, альдостерону, відношення ренін/альдостерон, вміст метанефринів у добовій сечі; частині пацієнтів визначали швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного та м'язового типів, визначали центральний САТ; частині пацієнтів проводили комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням або без нього для заперечення вторинної АГ та визначення структури ниркових артерій. Прихильність до лікування визначали за допомогою опитувальника Моріскі – Гріна [8].

Опитувальник Моріскі – Гріна (у модифікованій шкалі) (MMAS-8) щодо прихильності пацієнтів до лікування

1. Забували Ви коли-небудь випити таблетки для зниження тиску? (Так / Ні)

2. За останні 2 тижні чи бували у Вас дні, коли Ви не приймали ніяких антигіпертензивних препаратів? (Так / Ні)

3. Чи припиняєте прийом препаратів через погіршення Вашого стану після їхнього прийому? (Так / Ні)

4. Коли Ви подорожували або залишали свій будинок, забували Ви іноді взяти свої таблетки? (Так / Ні)

5. Чи приймали Ви таблетки вчора? (Так / Ні)

6. Коли Ви почувалися добре і АТ був у межах норми, чи припиняли Ви прийом препаратів? (Так / Ні)

7. Чи турбує Вас план прийому антигіпертензивних препаратів? (Так / Ні)

8. Як часто Вам важко згадати про прийом усіх антигіпертензивних препаратів: а) ніколи/рідко; б) рідко; в) іноді; г) зазвичай; д) завжди?

Ми додали в опитувальник такі запитання:

9. Чи впливає на прийом Вами препаратів розмір таблетки? (Так / Ні)

10. Якби у Вас був вибір, яку таблетку Ви б узяли: а) меншого розміру; б) більшого розміру; в) немає значення?

САТ і ДАТ вимірювали на початку дослідження, після семиденної (в разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів та в кінці лікування. АТ вимірювали в кабінеті лікаря в положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини за допомогою апарата Omron HEM 705IT (OmronHealth Care), визначали середнє з трьох вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

ІМТ визначали за формулою: ІМТ = маса тіла/(зріст)^2 (кг/м^2). Діагноз надмірної маси тіла або ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997). Надмірну масу тіла встановлювали при значенні ІМТ 25–29,9 кг/м^2, ожиріння I ступеня – 30–34,9 кг/м^2, ожиріння II ступеня – 35–39,9 кг/м^2, ожиріння III ступеня – більш ніж 40,0 кг/м^2.

Для визначення прихильності до лікування в частини пацієнтів проводили визначення препаратів у сечі в центральній лабораторії за методом хроматографії [24, 26]. Усі пацієнти, вибрані для визначення препаратів у сечі, приймали фіксовану комбінацію валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид у максимально переносимій дозі.

Біохімічне дослідження крові виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі A25 (BioSystems, Іспанія) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. За рівнем креатиніну розраховували швидкість клубочкової фільтрації з використанням формули CKD-EPI, затвердженої рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 р. [11].

Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарату Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) в М- та В-режимі за стандартним протоколом [16]. Визначали: розмір аорти, лівого передсердя, кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри лівого шлуночка (ЛШ), кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний об'єми ЛШ, фракцію викиду ЛШ. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography), використання якої рекомендовано Європейським товариством гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology) [16].

Усі пацієнти приймали стандартизовану медикаментозну антигіпертензивну терапію, що містила групи антигіпертензивних препаратів, рекомендовані Європейським товариством гіпертензії для лікування хворих з АГ [29]. Препарати призначали відповідно до клінічних показань у кожного пацієнта та з урахуванням індивідуальної переносимості кожного препарату.

Лікування відбувалося в режимі «реальної практики»: після призначення терапії хворі продо-

вжували амбулаторний прийом антигіпертензивних препаратів під наглядом лікаря за місцем проживання, їм не коригували терапію впродовж періоду між обстеженнями.

Для аналізу прихильності пацієнтів до лікування було відібрано 12 пацієнтів з істинною резистентною АГ, у яких не фіксували досягнення цільового рівня АТ за умов призначення 3 препаратів. Цим хворим визначали наявність препаратів у сечі. Термін спостереження за такими пацієнтами становив 12 місяців.

На основі отриманих показників було створено базу даних у системі програми IBM SPSS Statistics 21. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: M – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, p – коефіцієнт статистичної значущості. Статистично значущою вважали відмінність $p<0,05$. Статистичну значущість результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин, кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком r – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатофакторний регресійний аналіз, критерій χ^2 (хі-квадрат). Статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами за умов $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Структуру пацієнтів із резистентною АГ ми представили в публікації [31], в якій оцінювали поширеність основних клінічних станів серед пацієнтів із резистентною АГ. Середній вік хворих становив (57,9±0,37) року. Жінок порівняно з чоловіками було більше – 62,7 і 36,7 %. У 95,1 % пацієнтів виявлено есенціальну АГ: II ступеня – 72,4 %, III ступеня – 21,7 %, I ступеня – 1,0 %. У 4,9 % пацієнтів виявлено вторинну артеріальну гіпертензію, в структурі якої найбільшу частку мали ренопаренхіматозна гіпертензія та аденома надниркової залози з гіперальдостеронізмом. Дисліпідемію виявлено у 64,8 % пацієнтів. Ожиріння спостерігали майже у 40 % хворих. Ішемічну хворобу серця виявляли у 42 % хворих, без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі. Порушення мозкового кровообігу в анамнезі або транзиторна ішемічна атака були зареєстровані в 15,8 % пацієнтів. Фібриляцію передсердь відзначали у 8,1 % пацієнтів з резистентною АГ, що значно частіше, ніж у загальній популяції за даними епідеміологічних досліджень [1]. Цукровий діабет 2-го типу був у 16,6 % хворих. Патологію щитоподібної залози спостерігали у 10,4 % пацієнтів, серед порушень її функції найчастіше траплявся гіпотиреоз.

У роботі ми ставили за мету оцінити саме ступінь прихильності пацієнтів з резистентною АГ до лікування антигіпертензивними препаратами за даними визначення препаратів у сечі.

За кількістю антигіпертензивних препаратів пацієнти розподілялися так: 51,4 % пацієнтів приймали 3 антигіпертензивні препарати; 48,6 % – 4-6 препаратів, з-поміж них 37,1 % пацієнтів приймали 4 препарати, 9,1 % – 5 препаратів, 2,4 % – 6 препаратів. Загалом ступінь зниження офісного АТ у пацієнтів, що приймали 3 антигіпертензивних препарати і більше, становив для САТ (43,47±0,65) мм рт. ст., для ДАТ – (20,33±0,74) мм рт. ст. ($p<0,001$ для обох значень).

Аналіз ступеня зниження АТ залежно від кількості препаратів показав, що зниження ДАТ у пацієнтів, що приймали 3 препарати, статистично значуще не відрізнявся від такого в пацієнтів, що приймали 4 і більше препаратів, і становило відповідно 19,88 та 20,81 мм рт. ст.; офісний САТ статистично значуще більше знизився в пацієнтів, що приймали 4 та більше препаратів, порівняно з таким у пацієнтів, що приймали 3 препарати, – відповідно на 45,78 і 41,3 мм рт. ст. ($p<0,001$).

Частота призначення фіксованих комбінацій у пацієнтів, що досягли цільового рівня АТ, була майже 80 %, що було статистично значуще більше порівняно з групою хворих, які не досягли цільового рівня АТ (67 %), тобто можна стверджувати, що пацієнти, які приймали фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, частіше досягали цільового рівня АТ, ніж пацієнти, що приймали вільні комбінації *(табл. 1)*.

У 355 (31 %) пацієнтів не вдалося досягти цільового рівня офісного АТ. Тобто в них була істинна резистентна АГ. Чим вищий був ступінь АГ, тим гірше знижувався САТ. У пацієнтів із порушеною толерантністю до вуглеводів гірше знижувався САТ. У пацієнтів із гіпертензивним серцем гірше знижувався як САТ, так і ДАТ. У пацієнтів із хронічною хворобою нирок гірше знижувався ДАТ. У пацієнтів з нефропатією гірше знижувався САТ. Чим вищий рівень креатиніну в пацієнтів, тим гірше знижувався САТ. Підвищений індекс атерогенності сприяв гіршому зниженню ДАТ. При вищому рівні калію крові гірше знижувався ДАТ. Чим більший був ІММ ЛШ, тим більше знижувався САТ *(табл. 2)*.

Таблиця 1

Частота лікарських призначень препаратів у пацієнтів із досягненням та недосягненням цільового САТ

Препарат	Частота призначення в групах	
	Досягнуто цільового САТ (n=791)	Не досягнуто цільового САТ (n=355)
ІАПФ	65,7	66,1
Антагоністи кальцію	67,7	79,7*
Бета-адреноблокатори	76,7	75,7
Діуретики	92,9	91,0
Блокатори рецепторів ангіотензину II	33,7	34,6
Препарати центральної дії	12,4	27,6*
Альфа-адреноблокатори	2,1	3,3
Препарати у вигляді фіксованих комбінацій	79,5	67,1*
Ацетилсаліцилова кислота	75,7	60,8*
Статини	69,3	63,5
Блокатори рецепторів альдостерону	10,9	18,3**

Показник статистично значуще відрізняється від такого у хворих, які досягли цільового рівня САТ: * p<0,001; ** p=0,002. ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Пацієнтам із недосягненням цільового рівня АТ (n=355) було проведено анкетування за опитувальником Моріскі – Гріна. Для аналізу впливу фіксованої комбінації на прихильність до лікування ми використали дані дослідження ТРИМАРАН. За даними опитувальника прихильності до лікування Моріскі – Гріна, в групі терапії фіксованою комбінацією у 50 пацієнтів з резистентною АГ на тлі фіксованої потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид прихильність до лікування статистично значуще поліпшувалася за всіма питаннями анкети. Дані були представлені в рамках дослідження ТРИМАРАН, результати опубліковані нами раніше [32].

Пацієнти статистично значуще менше стали забувати приймати таблетки, терапія стала стабільною та регулярною, набагато менше стало випадків припинення прийому препаратів через погіршання стану пацієнта після їхнього прийому, усі 100 % пацієнтів напередодні візиту до лікаря приймали антигіпертензивні препарати, пацієнти припинили самі відміняти собі терапію, навіть якщо добре почувалися на тлі лікування, пацієнтів набагато менше турбував незручний режим прийому препаратів. Ми ввели до анкети два додаткових питання 9 та 10 щодо розміру таблетки. Розмір таблетки для пацієнтів мав значення тільки у 11,4 % пацієнтів на початку дослідження, та значуще не змінився через 3 місяці лікування. Але якби в пацієнтів був вибір, то 60 % із них вибрали б таблетку меншого розміру.

Для оцінки прихильності до терапії за вмістом препаратів у сечі в пацієнтів з резистентною АГ проводили стандартизацію терапії фіксованою потрійною комбінацією валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид та визначали наявність препаратів (валсартан) у сечі в центральній лабораторії. Пацієнти були попереджені про визначення препаратів у сечі. Виявлено, що 25 % пацієнтів (n=3) не приймали препарати навіть тоді, коли їм не потрібно було їх купувати за власні кошти – вони їх отримували безкоштовно. Тобто економічний чинник неприхильності до лікування був вилучений відразу. За даними опитувальника Моріскі – Гріна ці пацієнти старанно та регулярно приймали препарат і в жодному разі не підтверджували той факт, що вони не приймали призначену антигіпертензивну терапію.

Надалі пацієнти зізналися в тому, що не приймають призначене лікування у вигляді фіксованої комбінації, тільки після повторного обговорення проблем прихильності до лікування і повторного надання доказів того, що препарат не виявлений у сечі. Логічно пояснити, чому вони не приймали препарати, пацієнти не могли. Після кількох бесід про необхідність прийому препаратів та ризики для здоров'я у вигляді розвитку ускладнень, зокрема гострого порушення мозкового кровообігу або

Таблиця 2
Кореляційний аналіз за Спірменом залежно від ступеня зниження офісного АТ

Показник	Зниження САТ	Зниження ДАТ
Гіпертонічна хвороба II стадії	r=–0,071, p=0,028	
Порушення толерантності до вуглеводів	r=–0,068, p=0,036	
Гіпертензивне серце	r=–0,079, p=0,014	r=–0,112, p<0,001
Хронічна хвороба нирок		r=–0,075, p=0,02
Нефропатія	r=–0,084, p=0,009	
Індекс атерогенності		r=–0,142, p=0,032
Калій сироватки крові		r=–0,072, p=0,027
Креатинін сироватки крові	r=–0,078, p=0,016	
Товщина міжшлуночкової перегородки за даними ЕхоКГ	r=0,174, p<0,001	
Товщина задньої стінки ЛШ за даними ЕхоКГ	r=0,162, p<0,001	r=0,076, p=0,025
ІММ ЛШ за даними ЕхоКГ	r=0,206, p<0,001	

Таблиця 3
Динаміка офісного САТ, ДАТ та ЧСС (m±SD) (n=12)

Показник	Візит 1 (скринінг)	Візит 2 (через 4 тиж)	Візит 3 (через 8 тиж)	Візит 4 (через 12 тиж)	Візит 5 (через 6 міс)	Візит 6 (через 12 міс)
САТ, мм рт. ст.	172,60±17,28	154,60±15,27*	145,50±14,99*	138,10±13,62*	136,30±12,74*	137,10±11,59*
ДАТ, мм рт. ст.	104,00±12,01	95,30±10,07*	92,30±11,37*	89,50±12,27*	86,70±14,63*	87,30±12,27*
ЧСС за 1 хв	75,40±12,34	73,90±11,22	72,80±9,74	74,20±10,65	75,20±11,05	73,40±11,45

* – Показник статистично значуще відрізняється від такого під час першого візиту (p<0,05).

розвитку інфаркту міокарда, в разі відмови від регулярного прийому препаратів пацієнти змінили своє ставлення до призначеного лікування, відновили прийом препаратів на регулярній основі, у них стабілізувався АТ.

Зниження офісного АТ у пацієнтів, які отримували стандартизовану терапію валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид і які визначали рівень препаратів у сечі, представлено в *табл. 3*. Отже, досягнення цільових рівнів АТ спостерігали через 12 тижнів після початку лікування.

ОБГОВОРЕННЯ

Дані дослідження зіставні з результатами інших досліджень. Так, D. Poldermans і співавтори [22] порівнювали ефективність та переносимість комбінації амлодипіну 5–10 мг і валсартану 160 мг порівняно з комбінацією лізиноприлу 10–20 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг у пацієнтів з АГ II стадії (n=130) протягом 6 тижнів. Зниження офісного САТ/ДАТ в групі амлодипіну/валсартану становило – 35,8/28,6 мм рт. ст., в групі лізиноприлу/гідрохлоротіазиду – 31,8/27,6 мм рт. ст. Зниження ДАТ < 90 мм рт. ст. становило відповідно 79,7 % та 77,3 %. Досягнення цільових рівнів АТ < 140/90 мм рт. ст. становило 67,2 % та 56,1 % відповідно в групах амлодипіну/валсартану і лізиноприлу/гідрохлоротіазиду. Частота зафіксованих побічних реакцій статистично значуще не відрізнялася між групами: у 40,6 % пацієнтів у групі амлодипіну/валсартану та у 31,8 % в групі лізиноприлу/гідрохлоротіазиду. Найчастіше в групі амлодипіну/валсартану спостерігали головний біль (10,9 %) та периферійні набряки (7,8 %), у групі лізиноприлу/гідрохлоротіазиду – діарею (6,1 %) і фарингіт (6,1 %). У жодній із груп не було зареєстровано

запаморочення або колапсу. Так, периферійні набряки частіше відзначали в групі амлодипіну/валсартану порівняно з групою лізиноприлу/гідрохлоротіазиду – відповідно 7,8 та 1,5 % (p<0,05), кашель траплявся навпаки менше в групі амлодипіну/валсартану порівняно з групою лізиноприлу/гідрохлоротіазиду – 1,6 і 3,0 % (p<0,05). Середні показники офісного АТ у цьому дослідженні становили > 170/112 мм рт. ст. Тяжка гіпертензія важко контролюється та потребує багатокомпонентної терапії. У пацієнтів віком понад 65 років переважала ізольована систолічна АГ. Це дослідження показало переваги прийому комбінації амлодипіну/валсартану у зниженні АТ порівняно з прийомом комбінації лізиноприлу/гідрохлоротіазиду в пацієнтів з тяжкою гіпертензією САТ ≥ 180 мм рт. ст. та в пацієнтів віком понад 65 років – відповідно 43,0/26,1 та 31,2/21,7 мм рт. ст. (p<0,05 для усіх значень) [4, 5, 11, 12, 52].

Важливим фактором для ефективності довготривалої терапії є її переносимість не тільки в короткостроковий, а й у довгостроковий період. У дослідженні D. Poldermans і співавторів побічних реакцій було відносно небагато в обох групах лікування та вони мали переважно м'який і помірний характер [22]. Профіль безпеки, однак, не можна переносити з короткострокових результатів на довгострокові. Довготривалий ризик комбінації ІАПФ/діуретик може мати довгострокові потенційні метаболічні ефекти, пов'язані з використанням діуретика або кашлю на тлі прийому ІАПФ [12, 15, 25]. Тому необхідно неодноразово аналізувати та зважувати ризики комбінації антагоніст кальцію / блокатор рецепторів до ангіотензину II у виникненні периферійних набряків у короткострокових дослідженнях [23].

Як відомо, прихильність пацієнтів до лікування зі збільшенням компонентів терапії пропорційно зменшується [26, 28, 29], тоді як фіксована комбінація поліпшує прихильність до лікування [21].

У дослідженні P. Trenkwalder і співавторів вивчали вплив комбінації амлодипіну 10 мг з валсартаном 160 мг на зниження АТ у пацієнтів з неконтрольованою АГ, які попередньо перебували на лікуванні комбінацією раміприл 5 мг / фелодипін 5 мг [27]. У цьому 10-тижневому дослідженні за участю 133 пацієнтів досягнення цільових рівнів АТ (< 140/90 мм рт. ст.) на тлі комбінації амлодипіну 10 мг / валсартану 160 мг спостерігали у 63,8 % пацієнтів з помірною АГ. Загальне зниження АТ у дослідженні становило 30,7/14,3 мм рт. ст. У підгрупі пацієнтів віком понад 65 років зниження АТ становило 15,4/8,4 мм рт. ст. на тлі комбінації 10 мг амлодипіну та 160 мг валсартану.

За даними S. Oparil і співавторів у дослідженні EXTRA, які протягом 12 тижнів порівнювали вплив інтенсивного та помірного лікування комбінацією амлодипіну/валсартану – 5 мг/320 мг (зі збільшенням дози до 10 мг/320 мг у групі інтенсивного лікування) або 5 мг/160 мг – у пацієнтів з неконтрольованою АГ на тлі монотерапії блокаторами рецепторів до ангіотензину II (олмесартан 20 або 40 мг) [20]. У дослідженні рандомізовано 728 пацієнтів. За потреби додавали гідрохлоротіазид 12,5–25 мг. Середній офісний АТ на початку дослідження в групі інтенсивного лікування становив 163,9/95,5 мм рт. ст., у групі помірного лікування – 163,3/95,0 мм рт. ст. Інтенсивне лікування статистично значуще знижувало АТ порівняно з помірним лікуванням – відповідно 29,0/14,8 і 25,3/12,3 мм рт. ст. Побічні реакції спостерігали в 36,3 % випадків та у 37,6 % випадків у групах інтенсивного та помірного лікування відповідно. Периферійні набряки відзначали частіше в групі інтенсивного лікування (8,7 %) порівняно з групою помірного лікування (4,5 %). Більшість випадків периферійних набряків мали м'який характер, що не потребувало відміни лікування. Запаморочення та гіпотензію в групі інтенсивного лікування реєстрували у 5,1 та 1,1 % хворих, у групі помірного лікування – у відповідно 3,9 і 0,8 %. Побічні реакції, що призвели до передчасного завершення дослідження, спостерігали у 2,4 % пацієнтів у групі інтенсивного лікування та у 5,3 % пацієнтів у групі помірного лікування (у групі інтенсивного лікування у 2 пацієнтів через набряки, в групі помірного лікування через запаморочення, головний біль, інфаркт міокарда, підвищення АТ та у 2 пацієнтів через периферійні набряки).

У дослідженні S. Aslam і співавторів периферійні набряки на тлі фіксованої комбінації амлодипіну/валсартану виникали значно рідше (5,4 %) порівняно з монотерапією амлодипіном (8,7 %, p<0,05), однак частіше, ніж на тлі монотерапії валсартаном (2,1 %, p<0,001) [2]. У дослідженні D.A. Calhoun і співавторів [7] за участю 2271 пацієнта з помірною гіпертензією лікували хворих протягом 8 тижнів потрійною (амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид з титруванням дози до 10/320/25 мг) або подвійною терапією (амлодипін/валсартан, амлодипін/гідрохлоротіазид, валсартан/гідрохлоротіазид). Досягнення цільових рівнів АТ відзначали в 71 % пацієнтів, які отримували потрійну терапію, та у 45–54 % пацієнтів, які отримували подвійну терапію.

У дослідженні ALLHAT тільки 27 % із 42 418 пацієнтів досягли цільового рівня АТ (<140/90 мм рт. ст.) на тлі монотерапії. У дослідженні LIFE (n=9193) 90 % пацієнтів з АГ та гіпертрофією ЛШ

потребували більше одного препарату для досягнення цільового рівня АТ [5, 10].

L. Holmqvist і співавтори досліджували прихильність до лікування в пацієнтів із резистентною АГ, які контролювали АТ або ні, та вплив факторів, які сприяли неприхильності до лікування. 5846 пацієнтів протягом 2 років пройшли лікування трьома антигіпертензивними препаратами і більше [17]. Пацієнти, в яких досягнуто цільового рівня АТ, були старшими за віком та мали меншу частоту супутнього цукрового діабету. Початково пацієнти мали прихильність понад 80 %. Протягом першого року лікування прихильність знизилася на 11 %, незалежно від контролю АТ. Вищу прихильність спостерігали тільки в пацієнтів із цукровим діабетом та АГ, що автори пояснюють структурованістю лікування такого пацієнта та тим, що важчі пацієнти ретельніше приймають препарати.

За даними дослідження P. Bhad і співавторів, проведеному в Індії, при комбінованому застосуванні валсартану з гідрохлоротіазидом і амлодипіном протягом 2 тижнів у пацієнтів з АГ концентрація валсартану в плазмі крові збільшувалася на 10–25 %. Відзначено достатню безпечність і добру переносимість терапії [3].

Отже, дані нашого дослідження збігаються з даними багатьох інших досліджень і можна зробити висновок про доцільність призначення в пацієнтів із резистентною АГ фіксованої комбінованої терапії валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид. Фіксована комбінована терапія підвищує прихильність пацієнтів до лікування, хоча і залишається 25 % пацієнтів, не прихильних до лікування. Комбінована терапія рекомендована для пацієнтів, у яких неможливо досягти цільових рівнів АТ, у пацієнтів з резистентною АГ або високим серцево-судинним ризиком, вона дозволяє з часом збільшити прихильність до терапії і відповідно поліпшити результати лікування.

ВИСНОВКИ

1. Резистентну артеріальну гіпертензію виявлено у 31 % пацієнтів, що приймали три і більш як три антигіпертензивних препарати.

2. При визначенні прихильності до лікування за виявленням препаратів у сечі 25 % пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією не приймали призначені препарати, тобто в них була псевдорезистентність.

3. Обговорення лікування з пацієнтом та роз'яснення про його необхідність може поліпшити прихильність пацієнта до лікування.

Обмеження дослідження. Невелика кількість пацієнтів, дослідження одноцентрове.

Перспективи. Подальші дослідження прихильності до лікування пацієнтів із застосуванням визначення препаратів у сечі в ширшій когорті пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея, план дослідження, висновки, редагування статті – Ю.С.; збір матеріалу, статистичний аналіз даних, написання статті – О.Р.

Література

1. Горбась І.М., Барна О.М., Сакалош В.Ю., Бакуменко М.А. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів. Ліки України. 2010. № 1. С. 4–9.
2. Aslam S, Santha T, Leone A, Wilcox C. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2006;70(12):2109-15. doi:10.1038/sj.ki.5001983. Epub 2006 Oct 25. PMID: 17063175.
3. Bhad P, Ayalasomayajula S, Karan R, Leon S, Riviere GJ, Sunkara G, Jarugula V. Evaluation of pharmacokinetic interactions between amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(6):933-42. doi:10.1177/0091270010376963. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20852001.
4. Bourgault C, Rainville B, Suissa S. Antihypertensive drug therapy in Saskatchewan: patterns of use and determinants in hypertension. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1873-9. doi: 10.1001/archinte.161.15.1873. PMID: 11493129.
5. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension.* 2010;55(6):1314-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999. Epub 2010 Apr 19. PMID: 20404219.
6. Butts B, Calhoun DA, Denney TS Jr, Lloyd SG, Gupta H, Gaddam KK, Aban I, Oparil S, Sanders PW, Patel R, Collawn JF, Dell'Italia LJ. Plasma xanthine oxidase activity is related to increased sodium and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Free Radic Biol Med.* 2019;134:343-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.029. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30695690; PMCID: PMC6588431.
7. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension.* 2009;54(1):32-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300. Epub 2009 May 26. PMID: 19470877.
8. Calvo E, Izquierdo S, Castillo R, César E, Domene G,

Gómez AB, Guerrero C, Andreu-Periz L, Gómez-Hospital JA, Ariza-Solé A. Can an individualized adherence education program delivered by nurses improve therapeutic adherence in elderly people with acute myocardial infarction?: A randomized controlled study. *Int J Nurs Stud.* 2021;120:103975. doi:10.1016/j.ijnurstu.2021.103975. Epub 2021 May 10. PMID: 34102371.

9. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L, Fortino I, Cesana G, Mancia G. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. Hypertension. 2011;58(4):566-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21825231.
10. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002;4(6):393-404. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x. PMID: 12461301.
11. De Boer IH, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, Liew A, Michos ED, Navaneethan SD, Olowu WA, Sadusky T, Tandon N, Tuttle KR, Wanner C, Wilkens KG, Zoungas S, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Rossing P. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020;98(4):839-48. doi:10.1016/j.kint.2020.06.024.
12. Destro M, Luckow A, Samson M, Kandra A, Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. J *Am Soc Hypertens.* 2008;2(4):294-302. doi:10.1016/j.jash.2008.01.004. Epub 2008 Jun 2. PMID: 20409909.
13. Dragomir A, Côté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care.* 2010;48(5):418-25. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181d567bd. PMID: 20393367.
14. Flack JM. Epidemiology and unmet needs in hypertension. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(8 Suppl B):2-8. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.s8-a.2. PMID: 17970612.
15. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, Lazzari P, Rinaldi A, Fogari E, Preti P. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007;21(3):220-4. doi: 10.1038/sj.jhh.1002140. Epub 2007 Jan 11. PMID: 17215848.
16. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.* 2003;229(2):340-6. doi:10.1148/radiol.2292030516.
17. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T, Schiöler L, Qvarnström M, Wettermark B, Hjerpe P, Hasselström J, Manhem K. Drug adherence in treatment resistant and in controlled hypertension-Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). Pharmacoepidemiol *Drug Saf.* 2018;27(3):315-21. doi: 10.1002/pds.4388. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29349834.
18. Kjeldsen SE, Jamerson KA, Bakris GL, Pitt B, Dahlöf B, Velazquez EJ, Gupte J, Staikos L, Hua TA, Shi V, Hester A, Tuomilehto J, Ostergren J, Ibsen H, Weber M; Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension Investigators. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. *Blood Press.* 2008;17(1):7-17. doi:10.1080/08037050801972857. PMID: 18568687.
19. Neutel JM, Smith DH. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5(2):127-32. doi:10.1111/j.1524-6175.2003.00495.x. PMID: 12671325; PMCID: PMC8101871.
20. Oparil S, Giles T, Ofili EO, Pitt B, Seifu Y, Hilkert R, Samuel R, Sowers JR. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens.* 2011;29(1):161-70. doi:10.1097/HJH.0b013e32834000a7. PMID: 21045734; PMCID: PMC3682653.
21. Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, Schneider H, Pospiech R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007;29(4):563-80. doi:10.1016/j.clinthera.2007.03.018. PMID: 17617280.
22. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, Wernsing M, Kaczor J, Chiang YT, Yen J, Gamboa R, Fomina I. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther.* 2007;29(2):279-89. doi:10.1016/j.clinthera.2007.02.003. PMID: 17472820.
23. Schrader J, Salvetti A, Calvo C, Akpinar E, Keeling L, Weisskopf M, Brunel P. The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract.* 2009;63(2):217-25. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01977.x. PMID: 19196360; PMCID: PMC2705817.
24. Simpson J, Jackson CE, Haig C, Jhund PS, Tomaszewski M, Gardner RS, Tsorlalis Y, Petrie MC, McMurray JJV, Squire IB, Gupta P. Adherence to prescribed medications in patients with heart failure: insights from liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based urine analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(4):296-301. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa071. PMID: 32597982; PMCID: PMC8302254.
25. Solomon SD, Verma A, Desai A, Hassanein A, Izzo J, Oparil S, Lacourciere Y, Lee J, Seifu Y, Hilkert RJ, Rocha R, Pitt B; Exforge Intensive Control of Hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic Dysfunction Investigators. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension.* 2010;55(2):241-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138529. Epub 2009 Dec 7. PMID: 19996069.

26. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, Samani NJ, Gupta P, Madira W, Stanley A, Williams B. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014;100(11):855-61. doi:10.1136/heartjnl-2013-305063. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24694797; PMCID: PMC4033175.
27. Trenkwalder P, Schaetzl R, Borbas E, Handrock R, Klebs S. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Press Suppl.* 2008;2:13-21. doi:10.1080/08038020802488855. PMID: 19205092.
28. Volpe M, Brommer P, Haag U, Miele C. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(1):11-25. doi:10.2165/0044011-200929010-00002. PMID: 19067471.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
30. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13. doi:10.1016/s0140-6736(02)11911-8. Erratum in: Lancet. 2003 Mar 22;361(9362):1060. PMID: 12493255.
31. Рековець О.Л., Торбас О.О., Кушнір С.М., Пономарева Г.В., Примак Г.Ф., Граніч В.М., Крушинська Н.А., Поліщук С.А., Сидоренко П.І., Сіренко Ю.М. Структура пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія. 2018. № 1 (57). С. 46–66.
32. Рековець О.Л., Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М., Примак Г.Ф. Зміни артеріального тиску при добовому моніторуванні в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дослідженні Тримаран (переваги потрійної фіксованої комбінації над подвійною) Артеріальна гіпертензія. 2019. № 1 (63). С. 17–32.

Adherence to treatment in patients with resistant arterial hypertension

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko

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

The aim – to identify patients with true resistant arterial hypertension and to assess patients' adherence to treatment on the background of a fixed combination of antihypertensive drugs.

Materials and methods. 1146 patients with resistant hypertension were included in the study. Men and women over the age of 18 were included, provided that the average level of office blood pressure (BP) was greater than 140/90 mm Hg, when taking 3 or more antihypertensive drugs. Morisky – Green Questionnaire (in a modified scale) (MMAS-8) on patient adherence to treatment. To determine adherence to treatment in some patients, determination of drugs in urine was carried out in the central laboratory. All patients were initially subjected to the following tests: measurement of office SBP, DBP and heart rate, daily monitoring of BP, biochemical blood test.

Results and discussion. 51.4 % of patients took 3 antihypertensive drugs. 48.6 % took 4-6 antihypertensive drugs: among them, 4 drugs – 37.1 %, 9.1 % – took 5 drugs, and 2.4 % – 6 drugs. The degree of decrease in office BP among patients taking 3 or more antihypertensive drugs was 43.47 ± 0.65 mm Hg for systolic BP, and 20.33 ± 0.74 mm Hg for diastolic BP ($p<0.001$ for both values). 355 (31 %) patients failed to achieve the target level of office BP. They had true resistant hypertension. According to the Morisky – Green adherence questionnaire, on the background of the fixed triple combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide, there was a significant improvement in adherence for all questions of the questionnaire. Patients began to forget to take pills significantly less, therapy became stable and regular, there were much fewer cases of stopping taking drugs due to deterioration of the patient's condition after taking them, all 100 % of patients took antihypertensive drugs on the eve of the visit to the doctor, patients stopped canceling therapy due to their well-being at against the background of treatment, much fewer patients were bothered by the inconvenient regimen of taking drugs. Patient pill size was significant in only 11.4 % of patients at baseline and did not significantly change after 3 months of treatment with the fixed triple combination. But if patients had a choice, 60 % of them would choose the smaller pill. According to the determination of drugs in urine among 12 patients, we found that 25 % of patients (n=3) did not take drugs at all.

Conclusions. Resistant arterial hypertension was found in 31 % of patients taking 3 or more antihypertensive drugs. When determining adherence to treatment based on the detection of drugs in urine, 25 % of patients with resistant arterial hypertension did not take the prescribed drugs at all, that is, they had pseudoresistance.

Key words: resistant arterial hypertension, adherence to treatment, pseudoresistance.

УДК 616.12-008.331.1+616.13-008.33/.34+612.176
DOI: http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.4047

Зміна нормального профілю артеріального тиску за різних чинників стресу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко, С.О. Прогонов

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

Мета роботи – оцінити вплив різних зовнішніх чинників та стресу внаслідок повномасштабного військового вторгнення в Україну на добовий профіль артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи. Здійснено ретроспективний аналіз пацієнтів, яким проводили добове моніторування АТ (ДМАТ) за останні 5 років. Період спостереження умовно розділили на кілька часових інтервалів: спостереження під час війни – період з 24 лютого 2022 р. до моменту відбору даних 01.07.2022 (1-ша група); період стресу та перенапруження внаслідок анонсованих бойових дій – від моменту попередження від різних організацій про можливий початок повномасштабного військового вторгнення з 3 грудня 2021 р. до початку бойових дій 24 лютого 2022 р. (2-га група); період психоемоційного перенапруження через пандемію коронавірусної інфекції та локдауну – з березня 2020 р. до жовтня 2021 р. (3-тя група); відносно спокійний період – із січня до грудня 2018 р. (4-та група, контрольна). У кожну групу методом випадкових чисел було відібрано по 20 пацієнтів. Усім пацієнтам було проведено ДМАТ за допомогою приладу Watch BP 03 (Microlife AG, Швейцарія).

Результати та обговорення. Групи були зіставні за віком, співвідношенням статей та середньодобовими параметрами АТ і частоти скорочень серця (ЧСС). Встановлено, що в 1-й групі був статистично значуще менший відсоток зниження систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ уночі порівняно з усіма іншими групами ((7,6±1,3) % для САТ і (10,2±1,4) % для ДАТ). Стандартне відхилення САТ і ДАТ було статистично значуще вищим у 2-й групі (відповідно (19,8±1,1) і (14,2±0,7) мм рт. ст.) порівняно з 1-ю групою (відповідно (16,0±0,9) і (11,7±0,6) мм рт. ст.) та 3-ю (відповідно (16,2±0,7) і (11,8±0,7) мм рт. ст.). Найбільшу частку пацієнтів з профілем АТ non-dipper для САТ і ДАТ спостерігали в 1-й групі (60 і 45 % відповідно).

Висновки. Під час війни в пацієнтів з артеріальною гіпертензією зниження САТ і ДАТ уночі виявилося статистично значуще нижчим, ніж в інші досліджувані періоди. Також у цей період відзначали більшу кількість пацієнтів із профілем АТ non-dipper.

Ключові слова: стрес, артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску.

Протягом декількох останніх років Україна зазнала багатьох важких випробувань, які вплинули на хід історії не лише нашої держави, а й усього світу – від світової пандемії COVID-19 до початку повномасштабного військового вторгнення в нашу країну. Звісно, такі події не могли не вплинути на стан здоров'я населення. Попередньо оцінити, як вплинули на людей світова пандемія і локдаун, ми можемо вже зараз, але наслідки перенесеного важкого стресу можна буде спостерігати ще через багато років. І найбільше навантаження, ймовірно, припаде на лікарів-кардіологів, адже, за оцінками експертів, саме серцево-судинна патологія залишається однією з провідних причин смертності цивільного населення. Окрім того, найважливішим фактором ризику називають артеріальну гіпертензію (АГ), лікування якої значно ускладнилося в сучасних умовах.

Торбас Олена Олександрівна, к. мед. н.,
наук. співр. відділу вторинних і легеневих гіпертензій
E-mail: olenatorbas@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 6 грудня 2022 року

© О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко, С.О. Прогонов, 2023

АГ – одна з найбільш поширених неінфекційних патологій у всьому світі [9]. Саме боротьбі з АГ останнім часом приділяють значну увагу не лише науковці, а й представники громади загалом, адже лише спільними зусиллями можна покращити контроль артеріального тиску (АТ). І саме контроль АТ є ключовим компонентом не тільки первинної, а і вторинної профілактики серцево-судинних подій у загальній популяції. Саме тому в наш час проблема АГ набуває найбільшого соціального значення, оскільки очевидно, що внаслідок повномасштабного військового вторгнення та стресу, викликаного різними чинниками, зросте навантаження на систему охорони здоров'я, що передусім стосуватиметься кардіологічної служби.

У нормальних умовах за фізіологічну регуляцію АТ відповідає нейрогуморальна регуляція, яка так само залежить від нормального циркадного ритму [10]. Однак в умовах хронічного стресу та психоемоційного навантаження глибоко порушуються всі фізіологічні процеси в організмі, що загалом призводить до порушення гомеостазу [8]. У здорових осіб такі хронічні стани можуть призвести до виникнення різних серцево-судинних захворювань у майбутньому, у пацієнтів з АГ – до виникнення важких серцево-судинних ускладнень. Розкриття механізмів таких порушень наблизить нас до оптимальної стратегії первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних ускладнень.

На практиці добове моніторування АТ (ДМАТ) дає нам найширше уявлення щодо профілю АТ та його регуляцію протягом доби. Результати ДМАТ дають змогу оцінити середні показники рівня АТ протягом доби, його коливання від мінімального до максимального рівня, навантаження гіпертензією або гіпотензією, ранішній підйом АТ, його швидкість і величину, а також добовий індекс. Кожен із наведених показників має надзвичайно важливе значення, оскільки асоціюється з підвищенням ризику певних кардіоваскулярних подій. Очевидно, для того, аби оцінити, як саме стресові ситуації впливають на контроль АТ, ДМАТ є найбільш доцільним інструментом.

Відділ вторинних і легеневих гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології, клінічної і регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» не припиняв свою роботу і продовжував надавати медичну допомогу населенню України і під час пандемії коронавірусної хвороби, і з моменту повномасштабного вторгнення, і під час часткової облоги Києва та часткової окупації Київської області. Протягом цього часу до установи зверталися різні категорії пацієнтів, а тому ми зібрали чимало унікальних даних, які дали можливість нам оцінити вплив стресових факторів на профіль АТ у пацієнтів, які були скеровані до нас на діагностику.

Мета роботи – оцінити вплив різних зовнішніх чинників та стресу внаслідок повномасштабного військового вторгнення в Україну на добовий профіль артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Здійснено ретроспективний аналіз пацієнтів, яким було проведено ДМАТ у відділі вторинних і легеневих гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології, клінічної і регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» за останні 5 років з приводу підвищення рівня АТ. У дослідження залучали пацієнтів, яким було встановлено діагноз есенціальної АГ 1–2-го ступеня. Пацієнти були на обстеженні амбулаторно, стаціонарного лікування з приводу АГ не було. Критеріями незалучення в аналіз були наявність АГ 3-го ступеня та III стадії, вторинної АГ, резистентних та рефрактерних до лікування форм АГ, клінічно значущої супутньої патології (атеросклероз сонних артерій зі стенозом, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, ішемічна хвороба серця, транзиторна ішемічна атака / інсульт в анамнезі, будь-яка гостра патологія на момент обстеження).

Період спостереження умовно розділили на кілька часових інтервалів: спостереження під час війни – період з 24 лютого 2022 р. до моменту відбору даних 01.07.2022 (1-ша група); період стресу та перенапруження внаслідок анонсованих бойових дій – від моменту попередження від різних організацій про можливий початок повномасштабного військового вторгнення з 3 грудня 2021 р. до початку бойових дій 24 лютого 2022 р. (2-га група); період психоемоційного перенапруження через пандемію коронавірусної інфекції та локдауну – з березня 2020 р. до жовтня 2021 р. (3-тя група); відносно спокійний період – із січня до грудня 2018 р. (4-та група, контрольна). Відповідно до цих часових інтервалів із загальної бази даних обстежених методом випадкових чисел у ці групи порівняння було відібрано по 20 пацієнтів *(табл. 1)*.

Отже, статистично значущих відмінностей ні за тривалістю АГ, ні за структурою антигіпертензивної терапії ми не виявили. Отже, можна сказати, що порівнювати групи між собою було коректно.

Усім пацієнтам було проведено ДМАТ за допомогою приладу Watch BP 03 (Microlife AG, Швейцарія), сертифікованого та рекомендованого

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених пацієнтів з АГ

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
Вік	53,2±2,6	57,2±2,8	54,8±2,3	54,3±3,5
Стать (ж/ч), %	45/55	50/50	45/55	55/45
АГ, встановлена вперше, %	30	30	35	35
Антигіпертензивна терапія				
Без терапії	30	35	35	35
ІАПФ, %	60	55	60	55
БРА, %	35	40	35	35
Діуретики, %	15	15	10	15
БКК, %	5	10	5	10
β-АБ, %	25	20	35	30
Препарати другого ряду, %	5	5	0	0

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; БКК – блокатори кальцієвих каналів; β-АБ – β-адреноблокатори.

до використання в клінічній практиці (http://www.dableducational.org/manufacturers/microlife.html). Результати ДМАТ кожного пацієнта було отримано у форматі таблиці Excel, в яку додали вручну формули для розрахунку добових індексів та оцінили результати із визначенням абсолютних, середньодобових, максимальних і мінімальних показників АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також варіабельності цих показників протягом доби за допомогою стандартного відхилення (СВ). Також провели оцінку навантаження гіпертензією та гіпотензією, розрахували показники вранішньої динаміки АТ, усі параметри для обчислення обрали із рекомендацій [9]. Варіабельність АТ та ЧСС протягом доби оцінювали за допомогою показника СВ від середньої величини, а також середніх рівнів АТ і ЧСС вдень та вночі [6]. Для того аби визначити негативний вплив від підвищення, або навпаки, зниження АТ протягом доби, розраховували індекс площі та індекс часу гіпертензії або гіпотензії відповідно до стандартизованих методик [4]. Вранішню динаміку АТ розраховували відповідно до методів, запропонованих K. Kario та співавторами [3], а також оцінювали амплітуду підвищення АТ, швидкість та величину вранішнього підйому АТ [3]. Також розраховували показник добового індексу за формулою [2]:

$$\frac{(\text{сер АТд} - \text{сер АТн})}{\text{сер АТд}} * 100\ \% = \text{ДІ АТ},$$

де сер – середній рівень; АТд – АТ в денний час; АТн – АТ в нічний час; ДІ – добовий індекс.

Відповідно до результатів ми розподілили пацієнтів на підкатегорії: пацієнти із профілем АТ dipper – пацієнти з нормальним зниженням АТ в нічні години, у яких ДІ становить 10–20 % (цей тип, за даними літератури, трапляється у 52–82 % осіб), пацієнти із профілем АТ non-dipper – пацієнти з недостатнім нічним зниженням АТ, у яких ДІ менш як 10 % (16–26 % хворих з АГ за даними джерел), пацієнти із профілем АТ over-dipper – пацієнти з надмірним зниженням АТ вночі, в яких ДІ більш як 20 % (близько 19 % хворих відповідно до результатів досліджень), пацієнти із профілем АТ night-peacker – особи з нічною гіпертензією, в яких показники АТ в нічний час перевищують денні і ДІ має негативне значення (близько 3 % хворих відповідно до даних літератури) [2].

Формування бази даних, а також статистичний аналіз результатів було здійснено за допомогою програмного пакета IBM SPSS 26.0. Середні величини порівнювали з використанням t-критерію для оцінки незалежних вибірок. Для визначення статистично значущої частотної відмінності між групами застосовували критерій хі-квадрат Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ

Вихідна характеристика залучених у дослідження пацієнтів наведена у *табл. 2*. Групи були зіставні за віком, співвідношенням статей та середньодобовими параметрами АТ і ЧСС.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників ДМАТ в пацієнтів з АГ залежно від умов стресу

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
Ступінь зниження САТ вночі, %	7,6±1,3*	13,7±1,6	11,8±1,6	12,2±1,5
Ступінь зниження ДАТ вночі, %	10,2±1,4*	17,4±1,7	14,5±1,5	14,2±1,2
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	132,8±4,2	133,5±3,4	130,4±4,5	133,6±3,5
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	83,4±2,3	83,6±2,7	81,7±3,3	81,2±2,9
Середньодобовий середній АТ, мм рт. ст.	103,3±2,8	104,3±2,8	101,9±3,7	103,2±3,1
Середньодобовий ПАТ, мм рт. ст.	49,4±2,8	49,8±2,2	48,8±2,9	52,4±3,1
Середньодобова ЧСС за 1 хв	68,2±2,3	68,2±2,3	70,5±2,1	69,5±2,2
Мінімальний САТ, мм рт. ст.	99,7±3,1	97,6±2,7	95,6±3,5	97,1±3,0
Мінімальний ДАТ, мм рт. ст.	58,6±1,8	56,1±2,4	53,3±2,7	55,9±2,7
Мінімальний середній АТ, мм рт. ст.	73,7±2,0	73,2±2,4	70,7±2,7	69,9±2,9
Мінімальний ПАТ, мм рт. ст.	24,5±0,9	24,4±0,9	25,5±1,2	26,8±1,6
Мінімальна ЧСС за 1 хв	50,7±1,5	51,6±1,7	53,9±1,6	54,1±1,6

САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; ПАТ – пульсовий АТ. * – Показник статистично значуще відрізняється від такого в усі періоди спостереження ($p<0,05$).

Однак єдиною відмітною рисою, що можна побачити з наведених даних, був статистично значуще менший відсоток зниження САТ і ДАТ вночі у 1-й групі порівняно з усіма іншими групами. Окрім цієї групи, подібних результатів не виявили в жодній іншій групі. Такі зміни означають, що під час повномасштабного військового вторгнення у пацієнтів з АГ ступінь зниження рівня АТ вночі погіршився, а нормальний циркадний ритм профілю АТ протягом доби у всіх пацієнтів було втрачено.

Дані більш ретельного аналізу показників ДМАТ наведено у *табл. 3*.

Основний показник варіабельності АТ протягом доби характеризує значення СВ, яке було статистично значуще вищим у 2-й групі порівняно з 1-ю та 3-ю групами, як для САТ, так і для ДАТ. СВ ДАТ також було вищим і порівняно з 4-ю групою. Крім того, СВ середнього АТ також було статистично значуще вищим у 2-й групі порівняно з 3-ю. А тому можна стверджувати, що до початку повномасштабного вторгнення в Україну в пацієнтів спостерігали статистично значущо більше коливання АТ протягом доби, ніж під час бойових дій або пандемії коронавірусної інфекції.

Окрім того, у 2-й групі зафіксували статистично значуще найвищу амплітуду підйому (різниця між середньонічним рівнем АТ та рівнем АТ у ранковий час) САТ, ДАТ і середнього АТ протягом доби. Найнижчу амплітуду вранішніх показників САТ і ДАТ у 1-й групі можна пояснити знову ж таки тим, що в цій групі відзначали найнижче зниження АТ уночі, а отже, і різниця тисків на цьому тлі відповідно нівелювалася. Крім того, саме у 2-й групі виявляли найвищий рівень САТ уранці, а різниця виявилася статистично значущою порівняно з 3-ю групою.

Для детальнішого визначення профілю добового індексу в групах було оцінено частоту виявлення пацієнтів із профілями АТ dipper, non-dipper, night-peacker і over-dipper у групах *(табл. 4)*.

Найбільшу частку пацієнтів із профілем АТ non-dipper для САТ і ДАТ спостерігали у 1-й групі, що співвідноситься з попередніми результатами щодо найменш вираженого зниження АТ вночі у цій групі пацієнтів *(див. табл. 4)*. Також привертає увагу, що 2-га та 4-та групи були майже зіставними за частотою статусу зниження АТ вночі. Окрім того, варто зазначити, що кількість пацієнтів із профілем АТ over-dipper статистично значуще більшою була у 4-й групі, ніж в інших групах спостереження. Кількість пацієнтів із профілем АТ night-peacker була однаковою в усіх чотирьох групах, що, ймовірно, може свідчити про те, що статус night-peacker пов'язаний з іншими факторами та супутніми захворюваннями і трапляється в популяції пацієнтів з АГ із приблизно однаковою частотою *(див. табл. 4)*.

Таблиця 3

Додаткові показники ДМАТ в пацієнтів з АГ залежно від умов стресу

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
СВ САТ, мм рт. ст.	16,0±0,9*	19,8±1,1°	16,2±0,7	17,1±0,9
СВ ДАТ, мм рт. ст.	11,7±0,6*	14,2±0,7°#	11,8±0,7	12,1±0,5
СВ середнього АТ, мм рт. ст.	14,0±0,7	15,9±0,7°	13,8±0,7	14,8±0,8
СВ ПАТ, мм рт. ст.	11,9±0,7	12,6±0,6	11,8±0,6	12,5±0,6
СВ ЧСС за 1 хв	9,2±0,7	10,5±0,7	10,0±0,8	8,9±0,7
Середній САТ удень, мм рт. ст.	135,6±4,5	138,3±3,6	133,9±4,5	137,8±3,5
Середній ДАТ удень, мм рт. ст.	85,6±2,5	87,6±2,8	84,5±3,3	84,1±2,9
Середня ЧСС вдень за 1 хв	70,4±2,5	70,8±2,5	72,7±2,3	71,5±2,3
Середній САТ уночі, мм рт. ст.	124,9±4,1	119,2±3,3	118,1±4,4	121,1±3,8
Середній ДАТ уночі, мм рт. ст.	76,9±2,3	72,5±2,9	71,2±3,0	72,4±2,9
Середня ЧСС вночі за 1 хв	61,4±1,8	60,5±2,0	62,0±1,6	63,2±2,0
Індекс площі гіпертензії САТ, %	161,6±50,8	165,0±35,8	165,6±50,6	156,1±38,0
Індекс часу гіпертензії САТ, %	39,0±7,8	41,9±6,6	38,5±8,3	43,8±7,2
Індекс площі гіпотензії САТ, %	2,1±1,1	3,9±2,9	6,0±2,9	2,4±1,3
Нормалізований індекс площі гіпотензії САТ, %	0,1±0,001	0,2±0,2	0,2±0,1	0,1±0,001
Амплітуда САТ, мм рт. ст.	11,7±0,8*#	17,5±1,3°#	13,1±1,4	12,4±0,9
Амплітуда ДАТ, мм рт. ст.	7,5±0,7*°	13,4±1,3°#	10,1±0,9	8,5±0,8
Амплітуда середнього АТ, мм рт. ст.	8,5±1,0*	15,1±1,1°#	10,9±1,2	11,3±0,8
Вранішній підйом АТ за K. Kario, мм рт. ст.	28,3±4,5	28,8±3,9°	19,6±2,2	25,9±2,9
Величина вранішнього підйому АТ, мм рт. ст.	48,5±4,5	62,7±6,6	54,2±6,7	54,3±4,0
Швидкість вранішнього підйому АТ, мм рт. ст./год	36,4±9,5	18,6±2,3	23,4±6,0	28,9±7,0
Максимальний рівень САТ вранці, мм рт. ст.	158,9±6,3*	179,9±7,5°	159,4±6,3	166,3±5,7

Показник статистично значуще ($p<0,05$) відрізняється від такого: * – в 2-й групі; ° – в 3-й групі; # – у 4-й групі.

Також варто зазначити, що більше жодних статистично значущих відмінностей для основних показників добового профілю АТ (таких як середній рівень АТ у денний та нічний період, максимальні й мінімальні значення АТ, навантаження гіпертензією або гіпотензією тощо) не виявлено. Слід зауважити, що вплив стресогенних факторів є очевидним і значущим, проте він настільки специфічний, що нам вдалося його оцінити, лише ретельно проаналізувавши параметри ДМАТ.

ОБГОВОРЕННЯ

На регуляцію АТ, окрім автономної і гуморальної реакції організму, впливає низка факторів, зокрема тип призначеної антигіпертензивної терапії, прийом фіксованої або вільної комбінації препаратів, прийом терапії ввечері або вранці, прихильність до лікування, наявність супутніх захворювань та факторів ризику тощо. У нашому дослідженні ми спробували нівелювати вплив додаткових чинників шляхом вибіркового рандо-

Таблиця 4

Статус нічного зниження АТ (%) за даними ДМАТ залежно від умов стресу

Статус	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
Зниження САТ за типом				
dipper	35*°#	75°	45	75
non-dipper	60*°#	10°	30	10
night-peacker	5	5	5	5
over-dipper	0°	10	20	10
Зниження ДАТ за типом				
dipper	40*°#	55°	65	55
non-dipper	45*°#	5°#	20	25
night-peacker	5	5	0	0
over-dipper	10*	35°#	15	20

Показник статистично значуще ($p<0,05$) відрізняється від такого: * – в 2-й групі; ° – в 3-й групі; # – у 4-й групі.

мізованого підходу до формування груп порівняння, саме тому вибірки були репрезентативними. У такій ситуації ми можемо умовно нехтувати впливом додаткових чинників у кожного конкретного хворого, ці групи цілком відповідають тому профілю пацієнтів, які зверталися в наш відділ. Принципово відрізнялися лише терміни та умови під час звернення, які впливали на циркадний профіль АТ.

Треба зазначити, що варіабельність АТ протягом доби – це нормальне явище, навіть у пацієнтів з АГ, якщо коливання АТ протягом доби відповідає фізіологічним циркадним ритмам. Проте, як показує практика, навіть на ранніх етапах АГ може відбуватися дисбаланс вегетативної та ендокринної регуляції АТ, тим паче на фоні впливу стресорних чинників різного типу, що відображається у зміні нормального профілю АТ протягом доби. Показник ДІ є основним показником варіабельності АТ протягом доби, який використовують у клінічній практиці, а тому в нашому аналізі ми опиралися саме на його значення. Для того аби зіставити отримані дані з частотою виявлення статусу добового профілю АТ у популяції пацієнтів з АГ, ми звернулися до даних літератури та виявили, що нормальне зниження АТ в нічні години відповідає ДІ 10–20 % та трапляється у 52–82 % осіб [2]. У нашому аналізі подібні дані відзначено у 2-й і 4-й групах.

Пацієнти із профілем АТ non-dipper – це пацієнти, у яких ДІ менш як 10 %, і такий профіль спостерігають у 16–26 % хворих з АГ, за даними джерел [2], водночас в нашому дослідженні у 1-й групі частота виявлення такого статусу сягала 60 %, що є абсолютно вищим за наведені середні дані. Пацієнти із профілем АТ over-dipper мають ДІ більш як 20 %, і такий профіль трапляється у близько 19 % хворих відповідно до результатів досліджень [2]. Цікаво, що у нашому аналізі схожу частоту ми побачили лише у 3-й групі (20 %), водночас у 1-й групі не було жодного такого пацієнта. Пацієнти з профілем АТ night-peacker – це особи з нічною гіпертензією, в яких показники АТ в нічний час перевищують денні і ДІ має негативне значення (близько 3 % хворих відповідно до даних літератури).

Найперше, що привертає увагу, це велика кількість пацієнтів із статусом non-dipper та найменше зниження САТ і ДАТ в нічний час у 1-й групі порівняно з усіма іншими. Відмітною рисою повномасштабного військового вторгнення на територію України є те, що ракетні удари, зокрема і по цивільних об'єктах простих українців, агресор наносить уночі. Цим можна пояснити, чому вночі не було повного розслаблення, ймовірно, зменшення тривалості фази глибокого сну, а це дуже негативно впливає на зміну початково навіть нормального добового циркадного ритму, викривлюючи початково нормальний профіль коливання АТ. Варто зазначити, що дискусія довкола прогностичного значення статусу non-dipper і дотепер точиться у науковій літературі [1]. Нам теж важко оцінити, наскільки цей ефект буде негативно впливати на здоров'я українців у майбутньому, однак уже сьогодні ми можемо констатувати досить значне порушення нормальної регуляції основних систем організму вночі, що надалі може призвести до погіршання контролю АТ в пацієнтів з АГ, розвитку АГ у нормотензивних осіб, ожиріння, порушення рівня глюкози крові та багато інших захво-

рювань і станів, асоційованих із хронічним стресом [1]. Тому вже сьогодні доцільно звернути увагу на таке порушення.

З іншого боку, в 2-й групі профіль нічного зниження АТ відповідав такому ж у контрольній 4-й групі, що начебто свідчить про нормальний профіль регуляції АТ протягом доби. Період до початку повномасштабного військового вторгнення на територію України ми обрали з міркувань того, що саме цей період відзначався найбільшою тривожністю і передчуттям біди, що є стресогенним фактором зовсім іншої природи. Протягом тривалого часу населення України перебувало під впливом інформації масмедіа, які намагалися донести до свідомості громадян проблему і попередити про ймовірний військовий конфлікт. У цей час до нас зверталися пацієнти, які скаржилися на погіршання контролю АТ на фоні стандартної для себе антигіпертензивної терапії, часті перепади АТ і неможливість підібрати оптимальні дози антигіпертензивних препаратів. І справді, ми це побачили за допомогою показника СВ, який виявився найбільшим у цій групі. Така значна варіабельність АТ протягом доби може бути ознакою тривожності, яку лікарі помічали у своїх пацієнтів протягом цього періоду. Мало того, існують дані, що СВ САТ пов'язана з більшою кількістю серцево-судинних подій, адже при різкому підвищенні АТ від низького або нормального до високого рівня судини можуть не витримати такого навантаження [7]. Крім того, саме в 2-й групі відзначали найвищий САТ вранці, що може бути додатковим підтвердженням цієї гіпотези.

На нашу думку, цікавим виявився той факт, що в 3-й групі ми не виявили жодних статистично значущих відмінностей ізольовано порівняно з 3-ю групою. Протягом тривалого часу світові експерти стверджували, що вплив пандемії коронавірусної хвороби буде мати негативний вплив на віддалені наслідки як у пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями, так і у здорової популяції [5]. Основну роль серед чинників стресу відводили, власне, самій коронавірусній інфекції, особливо при її тяжкому перебігу, стресу від ізоляції і порушення соціальних зв'язків, стресу від фінансової кризи, викликаної пандемією, страху втратити роботу або фінансову стабільність та багато іншого. Однак наше дослідження продемонструвало, що статистично значущого короткочасного негативного впливу на регуляцію АТ усі ці фактори не мали. Натомість ми спостерігали, що люди почали більш ретельно й уважно ставитися до свого здоров'я, контролювати рівень АТ, також покращилася прихильність пацієнтів до терапії. До того ж малосимптомні пацієнти з АГ, які ніколи не зверталися по медичну допомогу з приводу підвищення АТ, саме внаслідок захворювання і лікування в стаціонарі також починали лікування антигіпертензивними препаратами. Тобто зростання частоти звернень з приводу коронавірусної хвороби також сприяло збільшенню частоти виявлення АГ, а також покращання її лікування.

Отже, загалом можна сказати, що кожна стресова ситуація унікальна і має притаманний лише їй набір стресогенних чинників, більшість з яких може вплинути і на регуляцію АТ. Розуміння цих чинників і того, як вони впливають на здоров'я пацієнтів з АГ, дасть змогу нам прогнозувати і запобігати розвитку важких серцево-судинних ускладнень у майбутньому.

Звісно, не можемо не зазначити обмеження, які мало наше дослідження. До них належать ретроспективний дизайн дослідження, відсутність даних про супутні захворювання, прийом терапії та інші діагностичні тести, а також неможливість оцінити вплив додаткових чинників.

ВИСНОВКИ

1. Під час війни в пацієнтів з артеріальною гіпертензією середні рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску вночі виявилися статистично значущо вищими, ніж у періоди перед війною, пандемії COVID-19, контрольний. Також у цій групі відзначали більшу кількість пацієнтів із профілем артеріального тиску non-dipper.

2. До війни в пацієнтів спостерігали статистично значущо вищі показники стандартного відхилення артеріального тиску протягом доби, а також більшу амплітуду підвищення систолічного артеріального тиску вранці.

3. Якщо враховувати виключно компонент психоемоційне навантаження протягом світової пандемії, можна стверджувати, що період пандемії COVID-19 істотно не вплинув на показники циркадного ритму артеріального тиску.

4. Виявлені нами дані можуть допомогти спрогнозувати виникнення та перебіг серцево-судинних захворювань у населення в повоєнні часи, оскільки, розуміючи процеси порушення нормального циркадного ритму пацієнта вже зараз, ми можемо передбачити, які ускладнення та стани можуть розвинутися в пацієнта в майбутньому, аби вже зараз знизити цей ризик.

5. Рутинного офісного вимірювання і домашнього моніторування недостатньо для індивідуалізованої оцінки кардіоваскулярного ризику під час різних стресогенних ситуацій. Ми рекомендуємо використовувати добове моніторування артеріального тиску в більшості пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, дизайн дослідження, написання статті – О.Т.; формування бази даних – С.П.; аналіз даних, огляд літератури – О.Т., Ю.С., С.П.; редагування статті – Ю.С.

Література

1. Boos CJ, Toon LT, Almahdi H. The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):139. doi:10.1186/s12872-021-01946-2.
2. Kammila S, Campbell NR, Brant R, deJong R, Culleton B; University of Calgary Clinical Hypertension Research Group. Systematic error in the determination of nocturnal blood pressure dipping status by ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 2002;7(2):131-4. doi:10.1097/00126097-200204000-00007.
3. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension.* 2010;56(5):765-73. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
4. Krakoff LR. Ambulatory blood pressure improves prediction of cardiovascular risk: implications for better antihypertensive management. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(4):317. doi:10.1007/s11883-013-0317-9.
5. Lip S, Mccallum L, Delles C, McClure JD, Guzik T, Berry C, Touyz R, Padmanabhan S. Rationale and Design for the LOnger-term effects of SARS-CoV-2 INfection on blood Vessels And blood pRessure (LOCHINVAR): an observational phenotyping study. *Open Heart.* 2022;9(1):e002057. doi:10.1136/openhrt-2022-002057.
6. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(7):1133-7. doi:10.1111/jch.13304.
7. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4098. doi:10.1136/bmj.i4098.
8. Strawn JR, Ekhator NN, Horn PS, Baker DG, Geracioti TD Jr. Blood pressure and cerebrospinal fluid norepinephrine in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med.* 2004;66(5):757-9. doi:10.1097/01.psy.0000138133.72365.45.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475.
10. Zanutto BS, Frías BC, Valentinuzzi ME. Blood pressure long term regulation: a neural network model of the set point development. *Biomed Eng Online.* 2011;10:54. doi: 10.1186/1475-925X-10-54.

Changes in the normal blood pressure profile under various stress conditions in patients with arterial hypertension

O.O. Torbas, Yu.M. Sirenko, S.O. Progonov

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

The aim – to assess the influence of various external factors and stress due to a large-scale military invasion on the daily blood pressure (BP) profile.

Materials and methods. This was a retrospective analysis of examined patients who underwent ABPM in the last 5 years. We conditionally divided the observation period into several time intervals: the «War» – 1st group, the «Before the war» – 2nd group, the «Covid» – 3rd group, and the «Peace» – 4th group, in each of it 20 patients were selected by the method of random numbers. All patients underwent ABPM using the Watch BP 03 device (Microlife AG, Switzerland).

Results. All groups were comparable according to the age, gender, and average daily BP and heart rate parameters of participants. Patients of all groups were middle-aged, the amount of men and women was equal in all groups, groups were comparable according to the results of average daily systolic (SBP), diastolic (DBP), pulse (PBP) BP and heart rate. We found that the 1st group had a significantly lower percentage of SBP and DBP decrease at night compared to all other groups (7.6±1.3% for SBP and 10.2±1.4% for DBP). The standard deviation of SBP and DBP was significantly higher in the 2nd group (19.8±1.1 and 14.2±0.7, respectively) compared to the 1st group (16.0±0.9 and 11.7±0.6, respectively) and 3rd (16.2±0.7 and 11.8±0.7, respectively). The highest frequency of non-dippers for SBP and DBP was observed in the 1st group (60 and 45 % respectively).

Conclusions. During the war, the reduction of SBP and DBP at night in patients with hypertension was significantly lower than in the period before the war, pandemic Covid-19, and peace pre-war. There was also a higher number of non-dippers in this group.

Key words: stress, arterial hypertension, daily blood pressure monitoring.

УДК 616.127-005.8+616.98
DOI: http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.4856

Модель для передбачення тяжкості перебігу COVID-19 у госпіталізованих хворих за даними кардіоваскулярного анамнезу та початкового клінічного стану

О.В. Шумаков [1], О.М. Пархоменко [1], О.А. Голубовська [2]

[1] ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ
[2] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Мета роботи – у популяції пацієнтів із COVID-19 визначити прогностично значущу сукупність анамнестичних (насамперед кардіоваскулярних) факторів ризику і показників початкового клінічного стану, на основі яких розробити шкалу оцінки клінічного стану для виявлення хворих із тяжчим подальшим перебігом захворювання для індивідуалізації тактики лікування.

Матеріали і методи. В аналіз було введено дані з первинної медичної документації про 104 хворих на COVID-19 середньої тяжкості (50 чоловіків та 54 жінки, віком 24–84 роки), які протягом 2020–2021 років лікувалися (принаймні 16 діб) у клініках України в межах програми з вивчення ефективності лікування COVID-19. Оцінювали фактори ризику (похилий вік, запальні захворювання, серцево-судинна патологія: гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, персистентна або постійна фібриляція передсердь), динаміку клінічного стану (частота скорочень серця, температура тіла, артеріальний тиск, SpO_2, частота дихання, клінічні симптоми та ознаки з боку усіх систем організму). За динамікою клінічного стану (за спеціально розробленою шкалою) хворі розподілені на групи: А – 66 хворих з важчим госпітальним перебігом COVID-19; Б – 38 хворих з легшим варіантом перебігу COVID-19 середньої тяжкості.

Результати та обговорення. Серед анамнестичних факторів ризику (ФР) важчого госпітального перебігу COVID-19 середньої тяжкості інформативнішими за інші були вік > 53 роки, анамнез ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності, а також модель, побудована з урахуванням усіх оцінених ФР згідно з їхньою значущістю. Серед клінічних маркерів (КМ) у першу добу найбільшу інформативність мали частота дихання > 20 за 1 хв, температура тіла > 37,8 °С та модель з вісьмома КМ. Отримані шкали були адитивними: об'єднана шкала ФР та КМ у першу добу COVID-19 мала чутливість 76 % та специфічність 76 % у передбаченні важчого госпітального перебігу COVID-19 середньої тяжкості протягом наступних 16 діб.

Висновки. Розроблена система оцінки ризику, побудована на клініко-анамнестичних даних, дає змогу в першу добу лікування COVID-19 передбачити тяжкість подальшого перебігу хвороби. Отримані дані потребують подальшого вивчення в проспективному дослідженні.

Ключові слова: COVID-19, госпітальний перебіг, фактори ризику, прогнозування, шкала.

Наразі відомо, що клінічні прояви COVID-19 дуже варіативні як за переважним ураженням певних органів та систем, так і за тяжкістю перебігу (охоплюючи весь спектр від безсимптомного носійства до вкрай тяжких, летальних форм перебігу хвороби) [11]. До того ж в умовах, коли від своєчасної та точної оцінки подальших перспектив хворого може залежати його життя, поки що не існує чіткої та широкодоступної скринінгової системи, яка б

Шумаков Олександр Валентинович, к. мед. н.,
наук. співр. відділу реанімації та інтенсивної терапії
E-mail: o.shumakov02@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 10 січня 2023 року

© О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко, О.А. Голубовська, 2023

дозволяла передбачати подальші ризики з високою точністю [6].

Перш за все, попри наявність даних щодо тяжкого перебігу COVID-19 у деяких категорій пацієнтів (похилий вік, куріння, обструктивні захворювання легень (ОЗЛ), хвороби нирок, онкологічні новоутворення, надмірна маса тіла, а також супутня кардіоваскулярна патологія, зокрема, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ішемічна хвороба серця (ІХС)), немає практики широкого застосування об'єднаної моделі оцінки ризику за сукупністю цих анамнестичних факторів [5, 7, 12]. Крім того, оцінка прогнозу подальшого перебігу COVID-19 у пацієнтів за клінічними показниками та симптомами на початку захворювання (температура тіла, артеріальний тиск (АТ), кашель, функція дихання та ознаки порушень інших систем) також не має чітких алгоритмів. Попри виявлену високу інформативність у цьому сенсі деяких лабораторних маркерів [3], їхнє рутинне використання також певним чином обмежене через технічні складнощі та відсутність єдиної стратегії. Ще одним з можливих джерел прогностичної інформації може бути поверхнева ЕКГ [4].

Мета роботи – у популяції пацієнтів із COVID-19 визначити прогностично значущу сукупність анамнестичних (насамперед кардіоваскулярних) факторів ризику і показників початкового клінічного стану, на основі яких розробити шкалу оцінки клінічного стану для виявлення хворих із тяжчим подальшим перебігом захворювання для індивідуалізації тактики лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджено репрезентативну вибірку зі 104 хворих на COVID-19 (50 чоловіків та 54 жінки, віком 24–84 роки, в середньому (54,9±1,1) року, що є типовим для популяції хворих, госпіталізованих із вказаним діагнозом), які протягом 2020–2021 рр. лікувалися (щонайменше 16 діб) в інфекційних клініках України в межах програми з вивчення ефективності лікування COVID-19 («Відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з подальшим застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії») [1]. COVID-19 діагностували на підставі PLR-тестування (SARS-CoV-2 антиген), клінічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями [2]. У всіх хворих отримували інформовану згоду на проведення додаткових інструментальних і лабораторних досліджень. При госпіталізації у всіх хворих отримано анамнестичну інформацію (вік, стать, наявність супутньої патології та станів, а саме: куріння, ОЗЛ, хвороби нирок, інші запальні захворювання, надлишкова маса тіла, АГ, ЦД, ІХС, серцева недостатність (СН), історія персистування або постійної форми фібриляції передсердь (ФП)). Протягом госпітального періоду (щонайменше 16 діб) хворі проходили стандартне лікування та обстеження згідно з указаним протоколом. Зокрема, щоденно оцінювали вітальні показники (частота скорочень серця (ЧСС), температура тіла, АТ, неінвазивна сатурація кисню (SpO_2), частота дихання (ЧД), клінічні симптоми та ознаки захворювання з боку усіх систем організму, слабкість за 100-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)).

У дослідження не залучали пацієнтів з вихідним станом гострої СН, тяжкими порушеннями функції нирок, печінки, тяжкою анемією. Не було пацієнтів з відомостями про онкологічні захворювання. Всі пацієнти пройшли стаціонарний курс лікування, який становив принаймні 16 діб. Серед пацієнтів, які увійшли до досліджуваної когорти, не було таких з ускладненнями та ознаками, притаманними тяжкому/критичному перебігу COVID-19 (смерть, шоковий стан, потреба в штучній вентиляції легень, розвиток загострень ІХС або тяжка недостатність деяких систем організму), проте у хворих із середньою тяжкістю COVID-19 були різні тяжкість перебігу захворювання та строки покращання стану. Тому з метою об'єктивізації оцінки хворих за тяжкістю госпітального перебігу захворювання нами була створена «шкала тяжкості перебігу» COVID-19 (ШВП) на основі показників динаміки клінічного стану (для бінарного показника підраховували кількість днів існування відповідного симптому чи ознаки, тоді як для кількісного показника обчислювали відношення кінцевого (середнє за 13–16-ту добу) значення до початкового (середнє за 1–2-гу добу); надалі отриманий результат порівнювали із середнім значенням для всієї групи хворих за цим показником, із присудженням відповідного бала; наприкінці всі отримані бали в кожного хворого додавали і отримували загальний результат «тяжкості перебігу» за шкалою). Крім того, серед якісних показників (згідно з протоколом дослідження) враховували наявність небажаних клінічних явищ (НКЯ) або відхилень від норми (при клінічному огляді), що стосувалися загального стану (мали всі хворі), серцево-судинної системи, органів черевної порожнини, поверхневих лімфовузлів або, окремо – наяв-

Таблиця 1

Клінічна шкала оцінки тяжкості перебігу госпітального періоду лікування хворих з COVID-19 загальної групи

№	Показник	Оцінка, бали
1	Слабкість (якщо тривалість > 8 діб)	1
2	Слабкість за ВАШ (13–16-та доба) / Слабкість за ВАШ (1–2-га доба) > 0,39	1
3	ЧСС (13–16-та доба) / ЧСС (1–2-га доба) > 0,88	2
4	ЧД (13–16-та доба) / ЧД (1–2-га доба) > 0,82	1
5	Тахіпное (> 20 за 1 хв, якщо тривалість > 4 діб)	1
6	SpO_2 (13–16-та доба) / SpO_2 (1–2-га доба) < 1,03	1
7	SpO_2 < 95 % (якщо тривалість > 3 діб)	1
8	Температура тіла (13–16-та доба) / ЧД (1–2-га доба) > 0,97	1
9	Температура тіла (> 36,7 оС, якщо тривалість > 6 діб)	1
10	САТ > 139 мм рт. ст. і ДАТ > 89 мм рт. ст. (хоча б один раз за стаціонарний період)	1
11	САТ > 139 мм рт. ст. або ДАТ > 89 мм рт. ст. (хоча б три дні за стаціонарний період)	1
	НКЯ	
12	Загальний клінічний стан (якщо зберігається погіршання протягом > 11 діб)	2
13	Органи черевної порожнини (якщо є ознаки відхилень від норми протягом > 2 діб)	1
14	Периферійні лімфатичні вузли (якщо є ознаки відхилень від норми протягом > 2 діб)	1
15	Серцево-судинна система (якщо є ознаки відхилень від норми протягом > 5 діб)	1
16	Якщо є інші ознаки відхилень від норми клінічного стану протягом > 1 доби	1

Граничні значення для показників були отримані як середнє арифметичне (при нормальному розподілі) або медіана (при ненормальному розподілі) для варіаційного ряду значень цього показника в загальній групі хворих. САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ.

ність НКЯ з боку інших органів чи систем. Ці показники також були введені до аналізу *(табл. 1)*.

Отже, створена шкала складається з 16 критеріїв, за якими можна отримати результат у діапазоні від 0 до 18 балів. На практиці за цією шкалою хворі загальної групи мали від 1 до 12 балів (нормальний розподіл, середнє значення становило (6,8±0,2) бала). Надалі, згідно з отриманим середнім значенням, усі хворі були розподілені за ШВП на групу А (66 хворих з важчим перебігом COVID-19, ≥ 7 балів) та групу Б (38 хворих з легшим перебігом COVID-19, < 7 балів).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета Microsoft Excel 2016 та програми Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) з використанням методів описової статистики: t-критерію Стьюдента, критеріїв Манна – Вітні та Вілкоксона, коефіцієнтів кореляції Пірсона (для випадків нормального розподілу) і Спірмена (для випадків ненормального розподілу), критерію хі-квадрат і точного тесту Фішера. Для визначення граничних значень діагностичних або прогностичних критеріїв використали розроблений нами автоматизований алгоритм покрокового підбору оптимального граничного значення (за показниками чутливості, специфічності та їхньої суми (інформативність), позитивної (ППЦ) та негативної (НПЦ) прогностичної цінностей, а також відносного ризику (ВР) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ)) на базі Microsoft Excel 2016 та методику побудови ROC-кривих з пакета SPSS Statistics (версія 17.0). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі роботи в загальній групі (n=104) було проведено аналіз зв'язку між відомими і широко досліджуваними на теперішній час демографічними й анамнестичними показниками та динамікою госпітального перебігу COVID-19. Характеристику хворих досліджуваної когорти за демографічними та анамнестичними даними (із

Таблиця 2

Клініко-анамнестична і демографічна характеристика хворих на COVID-19

Показник	Група А (n=66)	Група Б (n=38)
Вік, роки	57,3±1,4**	50,7±1,7
Чоловіки	32 (48,5 %)	18 (47,4 %)
АГ	35 (53,0 %)	13 (34,2 %)
ЦД	10 (15,2 %)	4 (10,5 %)
Ожиріння	2 (3,0 %)	1 (2,6 %)
ІХС	19 (28,8 %)*	4 (10,5 %)
Стенокардія	2 (3,0 %)	1 (2,6 %)
СН	9 (13,6 %)*	0 (0,0 %)
ФП в анамнезі	2 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Серцево-судинна патологія	44 (66,7 %)**	14 (36,8 %)
Запальні захворювання (в тому числі ОЗЛ)	5 (7,6 %)	2 (5,3 %)
Серцево-судинна патологія і запальні захворювання	46 (69,7 %)*	17 (44,7 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як M±m. Те саме в *табл. 4*. Показник статистично значуще відрізняється від такого в групі Б: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Таблиця 3

Діагностичні властивості анамнестичних факторів ризику у хворих на COVID-19 щодо виявлення схильності до важчого перебігу госпітального періоду хвороби

Фактор ризику	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Інформативність, %	ВР (95 % ДІ)	p
Вік > 53 роки	71,2	65,8	78,3	56,8	126,7	1,83 (1,11–3,02)	<0,05
Чоловіки	48,5	52,6	64,0	37,04	101,1	1,02 (0,76–1,36)	НЗ
АГ	53,0	65,8	72,9	44,6	118,8	1,32 (0,98–1,76)	<0,1
ЦД	15,2	89,5	71,4	37,8	104,6	1,15 (0,79–1,66)	НЗ
Ожиріння	3,0	97,4	66,7	36,6	100,4	1,05 (0,47–2,37)	НЗ
ІХС (зокрема безбольова)	28,8	89,5	82,6	42,0	118,3	1,42 (1,09–1,85)	<0,05
Стенокардія	3,0	97,4	66,7	36,6	100,4	1,05 (0,47–2,37)	НЗ
СН	13,6	100,0	100,0	40,0	113,6	1,67 (1,41–1,96)	<0,05
ФП в анамнезі	3,0	100,0	100,0	37,0	103,0	1,59 (1,37–1,85)	<0,1
Супутні запальні захворювання	7,6	94,7	71,4	37,1	102,3	1,14 (0,69–1,86)	НЗ

Таблиця 4

Показники клінічного стану хворих обстежених груп у першу добу госпітального лікування COVID-19

Показник	Група А (n=66)	Група Б (n=38)
ЧСС за 1 хв	89,5±1,8	86,5±2,0
ЧД за 1 хв	22,4±0,2**	21,3±0,3
SpO_2, %	94,4±0,2	94,5±0,2
Температура тіла, °С	37,9±0,1**	37,6±0,1
САТ, мм рт. ст.	133,1±1,2*	128,8±1,6
ДАТ, мм рт. ст.	84,1±0,9	82,6±1,3
Слабкість за ВАШ, бали	76,8±1,4	75,5±1,8
НКЯ		
Загальний клінічний стан	66 (100,0 %)	38 (100,0 %)
Органи черевної порожнини	22 (33,3 %)***	2 (5,3 %)
Периферійні лімфатичні вузли	5 (7,6 %)	5 (13,2 %)
Серцево-судинна система	37 (56,1 %)*	11 (28,9 %)
Інші відхилення від норми	3 (4,5 %)	3 (7,9 %)

Показник статистично значуще відрізняється від такого в групі Б: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,005.

порівнянням значень відповідно до тяжкості клінічного перебігу госпітального періоду COVID-19 у групах А та Б) наведено в *табл. 2*

Тягар супутніх хвороб у досліджуваній когорті був досить значним – загалом це 63 (60,6 %) хворих, з яких 58 (55,8 %) хворих з кардіоваскулярною патологією, що свідчить про значний вплив серцево-судинної коморбідності та пов'язаних з нею факторів ризику на клінічний перебіг COVID-19. У групі А було очікувано більше хворих із супутніми факторами ризику (особливо – із кардіоваскулярними). У групах статистично значуще відрізнялася кількість хворих з ІХС (відповідно 19 (28,8 %) і 4 (10,5 %), p<0,05) та СН (відповідно 9 (13,6 %) і 0 %, p<0,05). Хворі групи А були старші за віком (відповідно (57,3±1,4) і (50,7±1,7) року, p<0,01).

Після порівняльної характеристики оцінювали інформативність демографічних та анамнестичних факторів щодо виявлення ризику важчого клінічного перебігу госпітального періоду COVID-19. Для кількісних факторів шляхом автоматизованого покрокового підбору за характеристиками ROC-кривої були обрані найбільш інформативні граничні значення критеріїв. Результати монофакторної оцінки наведені в *табл. 3*.

Згідно з результатами деякі супутні фактори ризику мали помірну інформативність щодо передбачення важчого перебігу госпітального періоду COVID-19. Інформативнішими за інші були вік (площа під ROC-кривою 0,68), наявність ІХС та СН.

У процесі обробки отриманих даних створено шкалу факторів ризику (ШФР), при обчисленні якої використовуються (із відповідними ваговими коефіцієнтами) такі фактори ризику (наявність фактора – 1, відсутність – 0):

ШФР = (вік понад 53 роки)·10,5 + (ІХС)·5,25 + (стенокардія)·0,75 + (СН)·4,5 + (АГ)·2,25 + + (ФП)·2,25 + (запальні захворювання)·1,5 + + (ожиріння)·0,5 + (діабет)·0,5.

За отриманим значенням шкали оцінюється ризик важчого клінічного перебігу госпітального періоду COVID-19 (площа під ROC-кривою 0,725, значення понад 3 ум. од. мали чутливість 72,7 %, специфічність 65,8 %, ППЦ 78,7 %, НПЦ 58,2 %, ВР 1,88 (1,37–2,74), p<0,0005). Згідно з ваговими коефіцієнтами, найбільш значущими в цій моделі були такі фактори серцево-судинного ризику: похилий вік, наявність ІХС, СН, ГХ та пов'язане з ними таке порушення ритму, як ФП. Водночас фактор наявності ЦД та ожиріння не мали великого самостійного впливу на перебіг госпітального періоду хвороби (те саме стосувалося і супутніх запальних захворювань, у тому числі ОЗЛ – можливо, через їхню невелику частоту в групах). Отже, можна припустити, що (за умов відсутності у хворих таких тяжких супутніх станів, як онкологія або тяжка ниркова/печінкова недостатність) саме вік [10] та кардіоваскулярні фактори ризику відігра-

Таблиця 5

Діагностичні властивості показників клінічного стану хворого в першу добу госпітального лікування COVID-19 щодо виявлення схильності до важчого подальшого перебігу госпітального періоду хвороби

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Інформативність, %	ВР (95 % ДІ)	p
ЧСС > 102 за 1 хв	22,7	97,4	93,8	42,1	120,1	1,62 (1,30–2,01)	<0,05
ЧД > 20 за 1 хв	81,8	44,7	72,0	58,6	126,6	1,74 (1,10–2,74)	<0,01
SpO_2 > 95 %	47,0	50,0	62,0	35,2	97,0	0,96 (0,71–1,28)	НЗ
Температура тіла > 37,8 °С	43,9	81,6	80,6	45,6	125,5	1,48 (1,13–1,94)	0,01
САТ > 130 мм рт. ст.	53,0	73,7	77,8	47,5	126,7	1,48 (1,11–1,98)	<0,05
ДАТ > 79 мм рт. ст.	80,3	31,6	67,1	48,0	111,9	1,29 (0,86–1,94)	НЗ
Слабкість за ВАШ > 79 балів	51,5	60,5	69,4	41,8	112,0	1,19 (0,89–1,60)	НЗ
НКЯ							
Органи черевної порожнини	33,3	94,7	91,7	45,0	128,1	1,67 (1,32–2,10)	<0,001
Периферійні лімфатичні вузли	7,6	86,8	50,0	35,1	94,4	0,77 (0,41–1,46)	НЗ
Серцево-судинна система	56,1	71,1	77,1	48,2	127,1	1,49 (1,11–2,00)	<0,05
Інші відхилення від норми	4,6	92,1	50,0	35,7	96,6	0,78 (0,34–1,75)	НЗ

ють основну роль в госпітальному перебігу COVID-19 середньої тяжкості [7].

Надалі оцінено інформативність показників клінічного стану хворих у першу добу стосовно передбачення важчого перебігу госпітального періоду COVID-19 *(табл. 4)*

Так, у хворих з важчим госпітальним перебігом COVID-19 були вищі показники ЧД (відповідно (22,4±0,2) і (21,3±0,3) за 1 хв, p<0,01), температури тіла (відповідно (37,9±0,1) і (37,6±0,1) °С, p<0,01), систолічного АТ (відповідно (133,1±1,2) і (128,8±1,6) мм рт. ст., p<0,05). Також у групі А було значно більше хворих із відхиленнями від норми як органів черевної порожнини (відповідно 22 (33,3 %) і 2 (5,3 %), p<0,005), так і серцево-судинної системи (відповідно 37 (56,1 %) і 11 (28,9 %), p<0,05).

Після порівняльної характеристики оцінювали інформативність деяких показників клінічного стану хворого у першу добу госпітального лікування COVID-19 щодо виявлення ризику важчого подальшого клінічного перебігу госпітального періоду COVID-19. Для кількісних факторів обрані найбільш інформативні граничні значення критеріїв. Результати монофакторної оцінки наведені в *табл. 5*.

Отже, інформативнішими за інші були такі клінічні показники першої госпітальної доби COVID-19: ЧД (площа під ROC-кривою 0,68), температура тіла (площа під ROC-кривою 0,65), систолічний АТ (площа під ROC-кривою 0,67), ЧСС (попри незначну розбіжність середніх значень між групами та площу під ROC-кривою 0,55, для значень > 102 за 1 хв, ВР 1,62 (1,30–2,01), p<0,05). Серед НКЯ інформативними виявилися ознаки відхилення від норми з боку органів черевної порожнини та серцево-судинної системи.

Надалі ми створили шкалу клінічного стану (ШКС), побудовану на факторах клінічного стану хворого (крім факторів, які мали самостійну інформативність у передбаченні госпітального перебігу COVID-19, до шкали увійшли також кри-

Таблиця 6

Результати поєднання ШФР і ШКС у першу добу госпітального лікування COVID-19 для підвищення інформативності оцінки ризику схильності до подальшого важчого перебігу госпітального періоду хвороби

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Інформативність, %	ВР (95 % ДІ)	p
ШФР > 3 бали та ШКС > 12 балів	62,1	92,1	93,2	58,3	154,2	2,24 (1,64–3,05)	<0,0000001
ШФР > 3 бали або ШКС > 12 балів	90,9	42,1	73,2	72,7	133,0	2,68 (1,34–5,38)	<0,0005
ШФР + ШКС > 21 бал (площа під ROC-кривою 0,84)	75,8	76,3	84,8	64,4	152,1	2,38 (1,58–3,58)	<0,000001

терії SpO_2 > 95 % та оцінка за ВАШ > 79 балів, які підвищували інформативність шкали). Тобто з відповідними ваговими коефіцієнтами ризик важчого госпітального перебігу хвороби за клінічними показниками першої доби в стаціонарі обчислюється так:

ШКС = (НКЯ з боку органів черевної порожнини)·8+
+ (ЧД > 20 за 1 хв)·7,75 +
+ (температура тіла > 37,8 °С)·6,75 +
+ (САТ > 130 мм рт. ст.)·4,5 +
+ (НКЯ з боку серцево-судинної системи)·3 +
+ (ЧСС > 102 за 1 хв)·1,5 + (SpO_2 > 95 %)·2,75 +
+ (оцінка за ВАШ > 79 балів)·2,0.

У дослідженні досягли таких показників інформативності шкали: площа під ROC-кривою 0,802, значення більш як 12 ум. од. мали чутливість 80,3 %, специфічність 68,4 %, ППЦ 81,5 %, НПЦ 66,7 %, інформативність 148,7 %, ВР 2,45 (1,55–3,87), p<0,00001. Як можна бачити, принаймні 25 % інформації до цієї шкали надають гемодинамічні показники (підвищення АТ, ЧСС та інші клінічні явища з боку серцево-судинної системи), які відображають гострі серцево-судинні порушення під час COVID-19.

Також ми дослідили кореляційні взаємозв'язки між результатами цих двох шкал ризику у хворих. Кореляційний зв'язок між результатами оцінки за ШФР та ШКС був статистично значущим, проте не дуже сильним (r=0,23, p<0,05), що дає підстави вважати ці критерії достатньо незалежними один від одного.

Надалі було оцінено адитивні властивості деяких складових шкал (ШФР, ШКС), тобто можливість взаємопідсилення інформативності цих шкал через арифметичне додавання їхніх результатів в різних комбінаціях (що відповідає поєднанню наборів критеріїв із вказаних шкал в одній складеній шкалі). Це можливе з огляду на те, що шкали побудовані та обчислюються за подібним принципом, а результати оцінки за ними зіставні за розміром отриманих значень. Отже, ми оцінили інформативність таких варіантів комбінування: ШФР > 3 бали та ШКС > 12 балів, ШФР > 3 бали та/або ШКС > 12 балів, а також результат арифметичного додавання складових ШФР та ШКС (таке використання шкал потребувало розробки нового критеріального значення для оцінки ризику за похідною комбінованою шкалою). Результати наведені в *табл. 6* та на *рисунку*.

Отже, інформативність наборів складових критеріїв шкал є адитивною: арифметична сума результатів шкал (ШФР + ШКС) приводить до помірного зростання інформативності отриманої складеної шкали, а перевищення критеріальних значень одразу за обома шкалами (ШФР > 3 бали та ШКС > 12 балів) виявилося значно точнішим (з огляду на суттєво менший 95 % ДІ), ніж при врахуванні перевищення критеріального значеня хоча б за однією зі шкал (ШФР > 3 балів та/або ШКС > 12 балів), що підтверджує певну самостійність цих шкал.

На сьогодні відомо, що тяжкість перебігу COVID-19 значною мірою модерується сукупністю супутньої патології (насамперед кардіоваскулярної, зокрема анамнез ІХС, АГ, ЦД, порушення мозкового кровообігу) [9]. Це пов'язане з тим, що, окрім специфічних для цієї інфекції механізмів пошкодження організму людини (розвиток COVID-асоційованих пневмонії або міокардиту), вірус SARS-CoV2 підключається до патофізіологічних механізмів вже наявної в людини патології та погіршує її перебіг. До того ж одним із механізмів, у який втручається вірусний агент, є ренін-ангіотензин-альдостеронова система [6]. Тому цілком логічно, що чим більше у хворого на COVID-19 супутньої (зокрема кардіоваскулярної) патології, тим вищий ризик того, що надалі перебіг захворювання буде тяжким. Підтверджує це в нашому дослідженні фактори наявності ІХС, СН, АГ, ФП, ЦД та запальних захворювань, увійшли до шкали оцінки ризику важчого госпітального перебігу COVID-19 разом із фактором ожиріння та старшо-

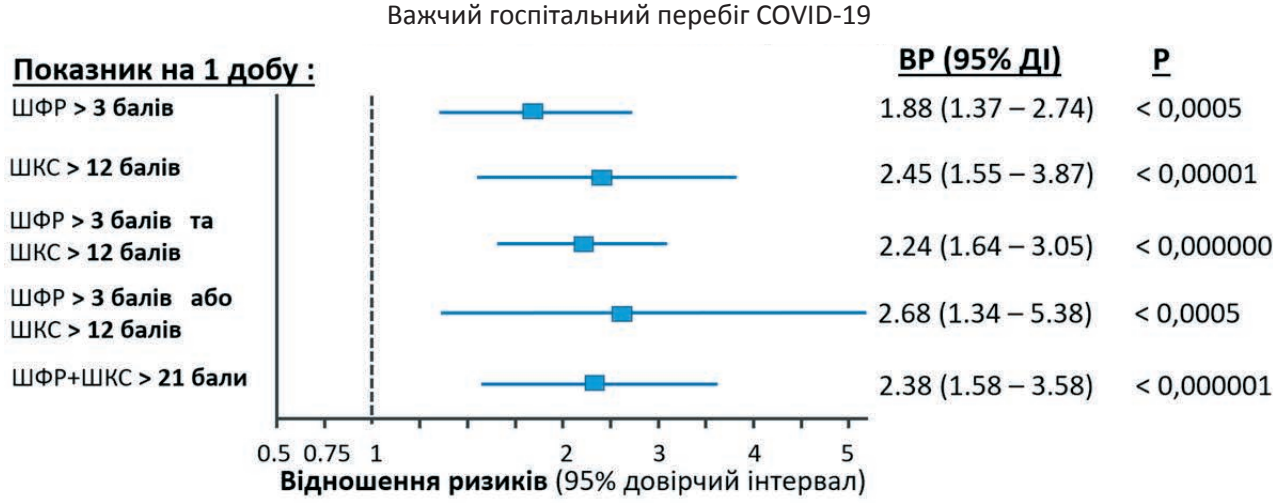


Рисунок. **Оцінка інформативності ШФР та ШКС та різних варіантів їх поєднання у першу госпітальну добу COVID-19 для передбачення небажаного подальшого госпітального перебігу захворювання.**

го віку [10]. З іншого боку, початковий клінічний профіль хворого пов'язаний не тільки із супутніми захворюваннями, а й зі ступенем прямого вірусного пошкодження організму. Тому показники клінічного стану на початку лікування можуть бути інформативнішими у виявленні схильності важчого перебігу стаціонарного періоду COVID-19 середньої тяжкості, що також було підтверджено нами в українській популяції. Проте оптимальна система прогнозування перебігу COVID-19 має враховувати всю наявну інформацію від хворого для отримання якомога точного результату [8]. Так, у нашому дослідженні прогностична шкала, що враховувала значення ШФР > 3 бали та ШКС > 12 балів, надавала більш точну інформацію, ніж кожна зі шкал окремо.

Стосовно ж обмежень роботи, то слід зазначити, що дослідження проводили у хворих загальної популяції, в яких серцево-судинний ризик був відносно низький, що могло вплинути на інформативність шкал (насамперед – ШФР). Також важливо, що як кінцеву точку використовували оцінку за шкалою, що інтерпретує динаміку тих самих показників, які входять до складу ШКС (що також могло певним чином вплинути на її інформативність). Крім того, в дослідженні не вивчали тяжкі випадки COVID-19 (зокрема летальні), тому результати цього дослідження не можна поширювати на цю категорію хворих без додаткового вивчення (особливо через те, що до нашого дослідження не були залучені пацієнти з тяжкими супутніми станами на кшталт онкологічних захворювань або тяжких хвороб нирок/печінки, які здебільшого асоційовані із випадками важкого перебігу COVID-19).

ВИСНОВКИ

1. На госпітальний перебіг COVID-19 впливає як тягар супутньої (перш за все кардіоваскулярної) патології, так і фактор прямої дії вірусу на організм людини, який певною мірою відображається в показниках клінічного стану хворого під час госпіталізації.

2. Шкала факторів ризику, створена на підставі оцінки впливу на перебіг хвороби віку хворих та супутньої патології (насамперед таких факторів серцево-судинного ризику, як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, персистентна або постійна фібриляції передсердь), дає змогу з чутливістю 72,3 % та специфічністю 65,8 % виявляти хворих із ризиком важчого варіанта перебігу госпітального періоду COVID-19 середньої тяжкості.

3. Шкала клінічного стану, яка містить такі чинники, як підвищення температури тіла та артеріального тиску, тахіпное, небажані клінічні ознаки з боку органів черевної порожнини та серцево-судинної системи, дає змогу з чутливістю 80,0 % та специфічністю 68,4 % уже на початку стаціонарного лікування виявляти хворих із ризиком несприятливого подальшого перебігу госпітального періоду COVID-19.

4. Розроблена модель оцінки ризику прогресування захворювання за допомогою шкали факторів ризику та шкали клінічного стану може використовувати кожну шкалу як окремо, так і поєднуючи, для отримання точнішого прогнозу госпітального перебігу COVID-19 та відповідної стратифікації хворих.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз результатів – О.П., О.Г., О.Ш.; збір матеріалу – О.Г., О.Ш.; статистичне опрацювання даних, написання статті – О.Ш.

Література

1. Зупанець І.А., Голубовська О.А., Копча В.С. та ін. Розробка технології лікування COVID-19-асоційованої пневмонії лікарськими препаратами, що містять флавоноїд кверцетин. Укр. мед. часопис. 2021. № 4 (144). DOI:10.32471/umj.1680-3051.144.210146
2. Комаріда О.О., Микичак І.В., Гаврилюк А.О. та ін.; робоча група. ПРОТОКОЛ «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» // Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 22 лютого 2022 року № 358).
3. Alle S, Kanakan A, Siddiqui S, et al. COVID-19 Risk Stratification and Mortality Prediction in Hospitalized Indian Patients: Harnessing clinical data for public health benefits. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264785.
4. Angeli F, Reboldi G, Spanevello A, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19: One year of unexpected manifestations. *Eur J Intern Med*. 2022;95:7-12.
5. Booth A, Reed A, Ponzo S, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247461.
6. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing, 2022.
7. Dessie Z, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855.
8. Israel A, Schäffer A, Merzon E, et al. A Calculator for COVID-19 Severity Prediction Based on Patient Risk Factors and Number of Vaccines Received. *Microorganisms*. 2022;10(6):1238.
9. Leidman E, Doocy S, Heymsfield G, et al. Risk factors for hospitalisation and death from COVID-19: a prospective cohort study in South Sudan and Eastern Democratic Republic of the Congo. *BMJ Open*. 2022;12(5):e060639.
10. Molani S, Hernandez P, Roper R, et al. Risk factors for severe COVID-19 differ by age for hospitalized adults. *Sci Rep*. 2022;12(1):6568.
11. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020;94:54-155.
12. Stokes E, Zambrano L, Anderson K, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22 – May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(24):759-65.

Development of an innovative technology for predicting the course of COVID-19 based on the analysis of clinical and anamnestic data

O.V. Shumakov [1], O.M. Parkhomenko [1], O.A. Golubovska [2]

[1] National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

[2] Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine a prognostically significant set of anamnestic (primarily cardiovascular) risk factors and indicators of the initial clinical condition in the population of patients with COVID-19, on the basis of which to develop a scale for assessing the clinical condition to identify patients with a more severe subsequent course of the disease for the individualization of treatment tactics.

Materials and methods. The retrospective analysis included data on 104 patients with COVID-19 (50 men and 54 women, aged 24 to 84 years), who during 2020-2021 underwent treatment (16 days) in clinics of Ukraine within the framework of the program for studying the effectiveness of treatment COVID-19. Risk factors (advanced age, inflammatory diseases, hypertension, obesity, diabetes, coronary heart disease, heart failure (HF)), dynamics of the clinical state (heart rate, body temperature, blood pressure, SpO_2, respiratory rate (RR), clinical symptoms and signs from all systems of the body) were assessed. Based on the dynamics of the clinical condition (according to a specially developed scale), all patients were divided into subgroup A (66 patients, more severe hospital course of COVID-19, ≥ 7 points) and subgroup B (38 patients, milder course of COVID-19, < 7) points).

Results and discussion. Among the anamnestic risk factors (RF) of a more severe hospitalization for COVID-19, the following were more informative than others: age > 53 years (HR 1.8 (1.11–3.02)), history of coronary artery disease (HR 1.42 (1.09–1.85)) and SN (HR 1.67 (1.41–1.96)), as well as a model built taking into account all the estimated RFs according to their significance (HR = 1.88 (1.37–2.74), area under the ROC curve (ROC) 0.73). Among the clinical markers (CM) of the first day, the most informative were: RR > 20/min (HR 1.74 (1.10–2.74)), body temperature > 37.8 °C (HR 1.48 (1.13–1.94)) and a model with eight KM (HR 2.45 (1.55–3.87), ROC 0.80). The obtained scales were additive: the combined scale of RF and CM had ROC 0.84, value > 21 units on the first day of COVID-19 had a sensitivity of 76 % and a specificity of 76 % (HR 2.38 (1.58–3.58)) in predicting the adverse course of the disease during the next 16 days.

Conclusions. The risk assessment system developed by us, based on clinical and anamnestic data, on the first day of treatment for COVID-19 allows predicting a more severe course of the disease. The data obtained by us require further study in a prospective study.

Key words: COVID-19, hospital course, risk factors, prediction, score.

УДК 616.127-005.4-037-073+616.132.2-089.844+616.158.45
DOI: http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.5766

Діагностична та прогностична цінність показників варіабельності глікемії в пацієнтів з обструктивною ішемічною хворобою серця після черезшкірного коронарного втручання

Я.Ю. Джунь, Г.Б. Маньковський

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

Мета роботи – оцінити діагностичну та прогностичну цінності показників варіабельності глікемії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) на тлі оптимальної медикаментозної терапії після черезшкірного коронарного втручання.

Матеріали і методи. У дослідженні взяв участь 121 хворий із порушеним обміном глюкози, залежно від наявності ІХС пацієнти були розподілені на дві групи: I група (n=65) – хворі з ІХС, II група (n=56) – без ІХС. Варіабельність глюкози визначали за допомогою системи постійного моніторингу глюкози протягом 6 днів до початку дослідження. Методом вибору реваскуляризації коронарних артерій було черезшкірне коронарне втручання з подальшою оптимальною медикаментозною терапією. Результати дослідження оцінювали за наявністю в пацієнтів клінічних проявів прогресування ІХС та розвитку гострих серцево-судинних подій.

Результати та обговорення. За співвідношенням статей, частотою шкідливих звичок та більшості супутніх захворювань групи були зіставними, середній вік пацієнтів становив 54,2 року. При зіставних початкових значеннях глікованого гемоглобіну (відповідно (7,3±0,9) і (7,5±1,2) %, p=0,29) показники варіабельності глікемії були статистично значуще вищими у хворих з ІХС (середній рівень глюкози – відповідно (8,6±2,1) проти (7,5±1,9) ммоль/л, p<0,05). Протягом спостереження (2 роки) у 20 (16,5 %) пацієнтів, з яких у 17 (14,1 %) в анамнезі була ІХС та у 3 (2,5 %) без попереднього діагнозу ІХС, було виявлено клінічні ознаки прогресування цього захворювання. У 7 (5,8 %) хворих виник гострий коронарний синдром – у 3 (2,5 %) виявлено нестабільну стенокардію, у 3 (2,5 %) – гострий інфаркт міокарда без зубця Q, в 1 (0,8 %) – гострий інфаркт міокарда із зубцем Q. Порівняння частоти розвитку та оцінка відносного ризику прогресування клінічної симптоматики ІХС та розвитку гострих серцево-судинних подій показало, що найбільш значущими факторами були відсоток часу у добі понад 5 %, протягом якого глікемія < 3,9 ммоль/л, та стандартне відхилення рівня глюкози понад 2 ммоль/л.

Висновки. Підвищення варіабельності глікемії (стандартне відхилення рівня глюкози > 2 ммоль/л) та період гіпоглікемії (< 3,9 ммоль) більш як 3 % негативно асоціюються з клінічним прогресуванням ішемічної хвороби серця та розвитком повторних гострих серцево-судинних подій у пацієнтів середнього віку із супутнім цукровим діабетом після черезшкірного коронарного втручання на тлі оптимальної ліпідознижувальної терапії.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, черезшкірне коронарне втручання, варіабельність глікемії.

Джунь Яна Юріївна, мол. наук. співр., лікар-кардіолог відділення кардіометаболічних захворювань клініки для дорослих Науково-практичного медичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України
E-mail: ydzhun@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 27 жовтня 2022 року

© Я.Ю. Джунь, Г.Б. Маньковський, 2023

Згідно з останніми оприлюдненими даними ВООЗ, станом на 2020 р., смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні досягла 278 709 осіб, що становить близько 50 % у структурі смертності від усіх захворювань. Маніфестація цієї патології починається в основному в працездатному віці, сприяючи збільшенню рівня інвалідизації, що обумовлює основний медико-соціальний та економічний тягар захворювання. З огляду на пандемію COVID-19 та воєнний стан, за яких немає доступу до вчасної кваліфікованої медичної допомоги та ліків, погіршуються загальний добробут та умови проживання, спостерігають декомпенсацію коморбідної патології, підвищений рівень стресу в населення, ми можемо очікувати негативну динаміку захворюваності та смертності вже найближчим часом.

За даними IDF 2021 р., кожен десятий пацієнт у світі має супутній цукровий діабет (ЦД), крім цього, троє із чотирьох хворих належать до країн із низьким і середнім рівнями доходу. Динаміка поширеності ЦД у світі є також невтішною – близько 537 млн дорослих мають встановлений діагноз, і згідно з прогнозами кількість випадків зростатиме до 643 млн до 2030 р. та 783 млн до 2045 р. Пацієнти з ІХС та супутнім ЦД мають дотримуватися рекомендацій та постійно спостерігатися в лікарів, оскільки серцево-судинні ускладнення є найчастішою причиною смерті у хворих на ЦД. На тлі порушеного обміну глюкози ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту збільшується більш ніж удвічі [1].

Контроль перебігу ЦД, разом із модифікацією інших факторів ризику, таких як дисліпідемія, куріння, артеріальна гіпертензія, є важливим завданням вторинної та третинної профілактики ускладнень ІХС. І попри те, що на сьогодні ми маємо достатньо даних щодо доцільності використання методу постійного моніторування глюкози та надаємо перевагу персоніфікованому лікуванню, проте продовжуємо в більшості випадків оцінювати ступінь компенсації глікемії лише за значеннями глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та/або показниками глікемії натще або в певний період доби. Глікований гемоглобін відображає середнє значення глікемії за останні три місяці і є золотим стандартом контролю перебігу ЦД. Проте цей показник не відображає варіабельність глюкози та періоди гіпоглікемії, а його інформативність знижується за таких станів, як анемія, хронічна хвороба нирок, що є частими супутніми захворюваннями в пацієнтів з ІХС та ЦД. Окрім того, доведено, що підвищена варіабельність глікемії пов'язана з нестабільністю атеросклеротичної бляшки [5] та гіршим серцево-судинним прогнозом у пацієнтів після гострого коронарного синдрому на тлі оптимальної ліпідознижувальної терапії [8], що підвищує інтерес до вивчення цих параметрів у пацієнтів з ІХС та супутнім порушенням обміну глюкози. Водночас прогностичне значення варіабельності глікемії в перебігу ІХС до теперішнього часу не вивчено.

Мета роботи – оцінити діагностичну та прогностичну цінність показників варіабельності глікемії в пацієнтів з обструктивною ішемічною хворобою серця на тлі оптимальної медикаментозної терапії після черезшкірного коронарного втручання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У проспективне дослідження було залучено 121 пацієнта із клінічним діагнозом ІХС та супутнім порушеним обміном глюкози. Після проведеної інвазивної коронарографії хворі були розподілені на дві групи: I група – пацієнти з ІХС та ангіографічно обструктивним атеросклеротичним ураженням коронарних судин (n=65); II група – хворі з ІХС та ангіографічно необструктивним ураженням коронарних судин (n=56). Спостереження тривало 2 роки з 2019 р. у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України».

Критерії залучення: наявність інформованої згоди пацієнта, документальне підтвердження діагнозу порушення толерантності до глюкози або ЦД 2-го типу, наявність ІХС в анамнезі або підозра на неї. Критерії незалучення: відмова від участі в дослідженні; злоякісні новоутворення; термінальна стадія хронічної хвороби нирок; протипоказання до прийому антиагрегантних лікарських засобів; вроджена або набута вада серця, що потребує хірургічної корекції; наявність захворювань, що потребують постійного прийому глюкокортикостероїдів; клінічно значуще зниження систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) < 35 %).

Пацієнти були госпіталізовані для проведення інвазивної коронарографії через наявність специфічних симптомів стенокардії та/або інструментального підтвердження ІХС (зміни на ЕКГ або ехокардіограмі, що вказують на вірогідність появи/прогресування ішемії міокарда, позитивний або сумнівний результат ЕКГ-тесту з фізичним навантаженням або холтерівського ЕКГ-моніторування або КТ-коронарографії). Характерною особливістю пацієнтів основної групи була відсутність симптомів стенокардії або наявність атипової клінічної картини, що траплялися в кожного п'ятого пацієнта *(рисунок)*.

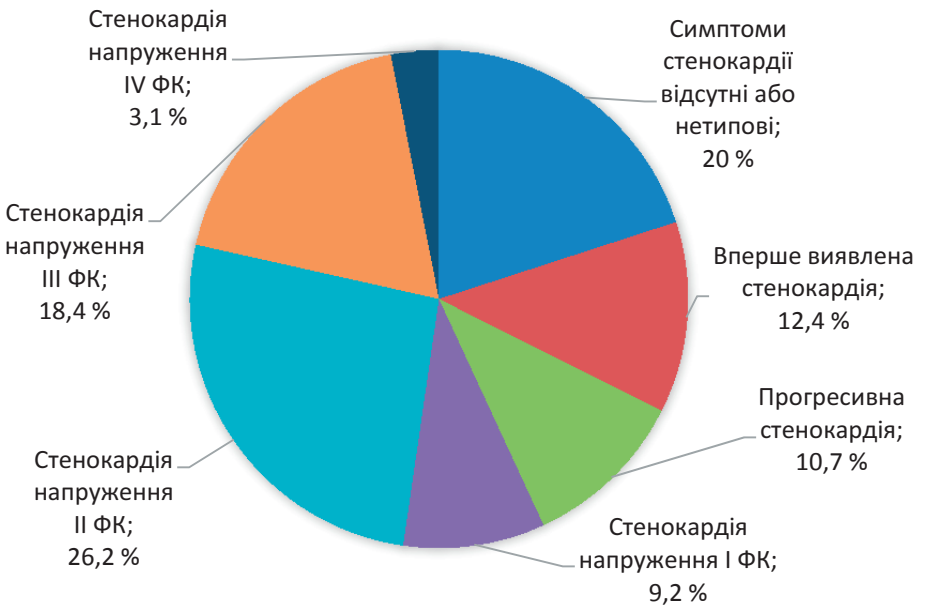


Рисунок. **Розподіл пацієнтів залежно від клінічного діагнозу.**

Діагноз обструктивної ІХС був підтверджений ангіографічно. Коронарографія проведена на апараті Siemens Artis Zee biplane (Німеччина). Пріоритетним доступом для катетеризації судин серця був трансрадіальний, якщо останній був технічно неможливий, виконували транскубітальний або трансфеморальний доступи. Критерієм гемодинамічно значущого стенозу є звуження внутрішнього діаметра ≥ 70 % у правій коронарній артерії (ПКА), передній міжшлуночковій артерії (ПМША) та обвідній гілці (ОГ) лівої коронарної артерії (ЛКА) або ≥ 50 % у стовбурі ЛКА. Хворих зі стенозом коронарних артерій у межах 50–70 % не залучали в дослідження.

Ехокардіографічне дослідження серця здійснено на апараті Philips IE33 (Нідерланди) за протоколом згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Дослідження проводили в парастернальній та апікальній позиціях у В-режимі для визначення лінійних параметрів та волюметричних показників, визначали швидкісні значення потоку крові. Систолічну функцію серця визначали за ФВ ЛШ, яку розраховували волюметричним методом за модифікованою методикою Simpson за формулою: (КДО – КСО) · 100 % / КДО, де КДО – кінцеводіастолічний об'єм, КСО – кінцевосистолічний об'єм.

Біохімічний аналіз крові передбачав обов'язкову оцінку таких показників, як креатинін, загальний білірубін, глюкоза натще, глікований гемоглобін, сечовина, креатинін, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької (ХСЛПНЩ) і високої (ХСЛПВЩ) щільності, тригліцериди, N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), калій, натрій. Лабораторні показники отримували за допомогою біохімічного аналізатора Beckman Coulter AU4810 (Японія) з використанням тест-наборів Beckman Coulter. Клінічний аналіз крові, за допомогою якого визначали кількість еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, тромбоцитів, лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, проводили з використанням гематологічного аналізатора ABX Pentra 60 C+ (Horiba ABX, Франція). Для повного аналізу крові в кожного пацієнта відбирали зразки венозної крові в пробірки, що містять етилендіамінтетраоцтову кислоту або цитрат.

Показники внутрішньодобової варіабельності глюкози визначали за допомогою системи постійного моніторингу глюкози (ПМГ, англ. CGM – continuous glucose monitoring), Guardian™ Connect System (Medtronic, Ірландія). Цей пристрій складається з підшкірно встановленого сенсора Enlite, який кожні 5 хв (288 разів на добу) вимірює рівень глюкози в інтерстиційному просторі. Калібрування апарата здійснювали згідно зі стандартним протоколом Medtronic глюкометром IME-DC (Німеччина). Згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусу [2] визначали такі показники варіабельності глікемії: середній рівень глюкози, стандартне відхилення (СВ), проміжок часу (%) у добі, коли показник глікемії перебуває в цільовому діапазоні 3,9–10 ммоль/л (TIR – Time In Rangment); проміжок часу (%) у добі, коли показник глікемії перебуває в діапазоні < 3,9 ммоль/л (TBR – Time Bellow Range); проміжок часу (%) у добі, коли показник глікемії перебуває в межах 10,0–13,9 ммоль/л (TAR – Time Above Range), проміжок часу (%) у добі, коли показник глікемії перебуває у діапазоні > 13,9 ммоль/л (TAR).

Таблиця 1
Клінічна характеристика пацієнтів до початку обстеження

Показник	I група (n=65)	II група (n=56)	p
Вік, роки	55,8±8,7	52,5±6,4	0,02*
Стать			0,52
чоловіча	42 (64,6 %)	33 (58,9 %)	
жіноча	23 (35,4 %)	23 (41,1 %)	
Маса тіла, кг	103,4±21,5	95±19,7	0,09
ІМТ, кг/м^2	32,2±6,7	30,8±8,5	0,31
ФВ ЛШ, %	54,5±7,5	57,5±5,5	0,055
SYNTAX score	13,4±6,2	0	0,001*
Артеріальна гіпертензія	63 (96,9 %)	55 (98,2 %)	0,65
Фібриляція передсердь	5 (7,6 %)	3 (5,3 %)	0,6
Куріння	45 (69,2 %)	34 (60,7 %)	0,33
Дисліпідемія	49 (75,4 %)	35 (62,5 %)	0,12
Обтяжена спадковість	44 (67,6 %)	38 (67,8 %)	0,87
Ожиріння	33 (50,7 %)	27 (48,2 %)	0,77
ЦД	57 (87,7 %)	49 (87,5 %)	0,97
Порушення толерантності до глюкози	8 (12,3 %)	7 (12,5 %)	0,97
СН (ФК за NYHA)			0,043*
I	8 (12,3 %)	28 (50 %)	
II	34 (52,3 %)	24 (42,9 %)	
III	23 (35,4 %)	4 (7,1 %)	
IV	0	0	

Обов'язкове визначення варіабельності глікемії проводили протягом 6 днів до початку дослідження. За наявності показань моніторування глікемії пацієнтам проводили частіше.

Методом вибору реваскуляризації коронарних артерій у пацієнтів з ІХС було черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) із використанням стент-систем із медикаментозним покриттям. Надалі хворі отримували оптимальну медикаментозну терапію ІХС відповідно до чинних стандартів Асоціації кардіологів Української (Наказ Міністерства охорони здоров'я України 23.12.2021 № 2021-2857) та Європейського товариства кардіологів, що містила в собі подвійну антитромбоцитарну та цукрознижувальну терапію, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або рецепторів ангіотензину II; ліпідознижувальні препарати. Для зниження рівня холестерину застосовували статини або, за недостатнього ефекту останнього, додатково призначали езетиміб з обов'язковим контролем рівня ліпідограми. Цільові значення ХСЛПНЩ становили < 1,4 ммоль/л за дуже високого та < 1,8 ммоль/л за високого кардіоваскулярного ризику. Пацієнтів, в яких цих цільових показників протягом перших трьох місяців не було досягнуто, вилучали з дослідження. Лікування ЦД 2-го типу проведене згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1118) спільно з актуальними рекомендаціями Американської асоціації діабетологів.

Результати дослідження оцінювали за наявністю в пацієнтів клінічних проявів прогресування ІХС (поява болю за грудиною або задишки при фізичному або емоційному навантаженні) та/або результатів інструментальних досліджень, що підтверджували наявність ішемії міокарда (ішемічні зміни на електрокардіограмі та/або при виконанні ехокардіографії в спокої; позитивний ЕКГ-тест із фізичним навантаженням) та розвитку гострих серцево-судинних подій.

Середній термін спостереження становив (23±2) місяці.

Таблиця 1. Продовження

Анемія I ступеня	7 (10,7 %)	4 (7,1 %)	0,343
Подагра	6 (9,2 %)	7 (12,5 %)	0,53
ГПМК (> 3 міс)	3 (4,6 %)	2 (3,5 %)	0,77
Післяінфарктний кардіосклероз	17 (26,1 %)	0	<0,001*
Хронічна хвороба нирок	13 (20 %)	8 (14,3 %)	0,4
Клопідогрель	49 (75,4 %)	14 (25 %)	<0,05*
АСК	42 (64,4 %)	29 (33,9 %)	<0,05*
Статини	55 (84,6 %)	46 (82,1 %)	0,71
Статин + езетиміб	3 (4,6 %)	3 (5,3 %)	0,85
Езетиміб	1 (1,5 %)	0	0,35
Сечогінні	36 (55,4 %)	16 (24,6 %)	<0,05*
Бета-адреноблокатори	46 (70,7 %)	35 (62,5 %)	0,18
Блокатори кальцієвих каналів	26 (40 %)	10 (17,8 %)	<0,05*
Нітрати	25 (38,5 %)	2 (3,5 %)	<0,05*
ІАПФ	55 (84,6 %)	45 (80,3 %)	0,53
Блокатори рецепторів ангіотензину	4 (17,4 %)	2 (9,5 %)	0,51
Метформін	62 (95,3 %)	49 (87,5 %)	0,2
Похідні сульфонілсечовини	25 (38,4 %)	11 (19,6 %)	<0,05*
Інсулін	14 (21,5 %)	3 (5,3 %)	0,5
ІНЗКТГ2	7 (10,7 %)	5 (8,9 %)	0,73
НОАК	5 (7,6 %)	3 (5,3 %)	0,6

ІМТ – індекс маси тіла; СН – серцева недостатність; ФК – функціональний клас; ГПМК – гостре порушення мозкового кругообігу; АСК – ацетилсаліцилова кислота; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; ІНЗКТГ2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; НОАК – нові оральні антикоагулянти. * – різниця між показниками статистично значуща.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2010 та Stata 12. Для описової статистики кількісних параметрів визначали середню арифметичну (M) та стандартне (середнє квадратичне) відхилення (СВ). Порівняння показників проведено за t-критерієм Стьюдента. Характеристика якісних параметрів представлена через кількість спостережень (n) та розподіл у % з подальшим порівнянням якісних параметрів за критерієм хі-квадрат. Відносний ризик деяких клінічних станів та ускладнень оцінювали за показником відношення шансів та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Для прогностичної оцінки ризику виникнення деяких ускладнень залежно від наявності/відсутності окремих стратифікаційних клінічних або інших параметрів було застосовано метод порівняння пропорцій з розрахунком відносного ризику (OR) та оцінкою статистичної значущості результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Описова характеристика груп хворих представлена в *табл. 1.* За співвідношенням статей, частотою шкідливих звичок та більшості супутніх захворювань групи були зіставними. У дослідженні не брали участь хворі віком понад 75 років, середній вік пацієнтів становив 54,2 року. Хворі з ІХС порівняно з пацієнтами без ІХС були старшого віку. Рівень захворюваності на ІХС був вищим у чоловіків порівняно з жінками (відповідно 42 (64,6 %) і 23 (35,4 %), p<0,05). Проте у хворих віком понад 60 років співвідношення між обома статями було зіставним (1 : 1).

Таблиця 2

Основні лабораторні показники та дані постійного моніторування глікемії в пацієнтів з ІХС та порушеним обміном глюкози

Ознака	I група (n=65)	II група (n=56)	p
Креатинін, мкмоль/л	107,5±25,5	94,1±30,4	<0,001*
Гемоглобін, г/л	125,0±15,4	129,8±12,5	0,065
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв (CKD EPI)	65,4±16,5	78,1±17,0	<0,001*
Загальний білірубін, ммоль/л	15,4±5,7	14,5±5,2	0,3691
NT-proBNP, пг/мл	125,0±41,2	106,0±34,5	<0,05*
HbA_{1c}, %	7,3±0,9	7,5±1,2	0,29
Глюкоза натще, ммоль/л	8,9±2,4	7,5±2,7	<0,05*
Загальний холестерин, ммоль/л	4,9±1,1	5,3±1,2	0,058
Тригліцериди, ммоль/л	1,5±0,7	2,0±0,8	<0,001*
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,8±0,6	1,7±0,8	0,43
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,5±0,9	3,2±0,7	<0,05*
Середній рівень глюкози, ммоль/л	8,6±2,1	7,5±1,9	<0,05*
СВ, ммоль/л	1,9±0,8	1,2±0,6	<0,001*
TIR при глікемії 3,9–10,0 ммоль/л, %	71,5±23,8	84,4±29,9	<0,05*
TBR при глікемії < 3,9 ммоль/л, %	2,5±2,0	1,6±1,5	<0,05*
TAR при глікемії 10,1–13,9 ммоль/л, %	3,6±4,0	1,6±1,0	<0,001*

* – різниця між показниками статистично значуща.

Хворі із підтвердженим діагнозом ІХС частіше мали ознаки СН: згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) у цієї групи хворих частіше виявляли СН II та III ФК; у хворих без ІХС – переважала СН I та II ФК.

Пацієнти I групи до моменту госпіталізації значуще частіше приймали дезагреганти, сечогінні препарати, нітрати, блокатори кальцієвих каналів та цукрознижувальні препарати групи похідних сульфонілсечовини *(див. табл. 1)*. Наведена різниця обумовлена наявністю у цих хворих симптомів стенокардії, що потребувала призначення антиангінальних лікарських засобів, а також ознак СН із подальшим призначенням сечогінних препаратів. Лише 10 % із пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу приймали ліки із кардіо- та нефропротективним механізмом дії – ІНЗКТГ2, що свідчить про низьку обізнаність лікарів щодо необхідності призначення цієї групи медикаментозних засобів пацієнтам з ІХС.

За результатами основних лабораторних аналізів крові в пацієнтів з ІХС були підвищений рівень креатиніну та відповідно знижена швидкість клубочкової фільтрації. Рівень NT-proBNP як маркера СН був також вищим у I групі. Таку різницю лабораторних аналізів між групами пацієнтів можна пояснити збільшеною частотою випадків СН у хворих з ІХС як наслідок перенесених ішемічних подій *(табл. 2)*.

Попри те, що рівень глікованого гемоглобіну був зіставним у пацієнтів обох груп, такі параметри, як глікемія натще та показники постійного моніторування глюкози, значно відрізнялися в обох групах. Варіабельність глікемії, яка оцінювалася за значенням СВ, була підвищеною в групі пацієнтів з ІХС. Час перебування рівня глюкози в цільовому діапазоні як додатковий показник контролю ЦД був статистично значуще вищим у пацієнтів з інтактними коронарними артеріями. У пацієнтів з ІХС початкові параметри, які показують відсоток часу, протягом якого глікемія була вище та нижче за цільовий діапазон, були підвищеними, що опосередковано свідчить про підвищену варіабельність та ризик виникнення епізодів гіпоглікемії. Рівень ХСЛПНЩ на початку лікування був статистично значуще нижчий у пацієнтів з анамнезом ІХС *(див. табл. 2)*.

Таблиця 3

Порівняння частоти розвитку й оцінки відносного ризику клінічного прогресування ІХС в пацієнтів з наявністю деяких клінічних параметрів

Параметр	Наявність оцінюваного параметра, N (%)	Відсутність оцінюваного параметра, N (%)	OR (95 % ДІ)
HbA_{1c} > 7,5 %	12/40 (30 %)	5/25 (20 %)	1,71 (0,52–5,64)
TBR > 3 %	15/42 (35,7 %)	2/23 (8,7 %)	5,83 (1,2–28,37)*
TIR < 75 %	16/50 (32 %)	1/15 (6,7%)	6,59 (0,8–54,56)
СВ > 2 ммоль/л	15/40 (37,5 %)	2/25 (8 %)	6,9 (1,42–33,51)*
ЦД > 10 років	13/34 (38,2 %)	4/31 (12,9 %)	4,18 (1,19–14,69)*
Куріння	14/45 (31,1 %)	3/20 (15 %)	2,56 (0,64–10,17)
Всі параметри (узагальнена оцінка)	–	–	3,77 (2,11–6,71)*

* – різниця між показниками статистично значуща (p<0,05).

Таблиця 4

Частота розвитку й оцінка відносного ризику розвитку ГКС у пацієнтів з наявністю певних клінічних параметрів

Показник	Наявність оцінюваного параметра, N (%)	Відсутність оцінюваного параметра, N (%)	OR (95 % ДІ)
HbA_{1c} > 7,5 %	5/40 (12,5 %)	2/25 (8 %)	1,64 (0,29–9,19)
TBR (при глікемії < 3,9 ммоль/л) > 5 %	4/15 (26,7 %)	3/50 (6 %)	5,7 (1,11–29,21)*
СВ > 2 ммоль	4/12 (33,3 %)	3/53 (5,7 %)	8,33 (1,57–44,39)*
ХСЛПНЩ > 2,5 ммоль/л	6/40 (15 %)	1/25 (4 %)	4,24 (0,48–37,49)
Наявність в анамнезі гострого інфаркту міокарда	5/28 (17,9 %)	2/37 (5,4 %)	3,8 (0,68–21,29)
ЦД > 10 років	4/34 (11,8 %)	3/31 (9,7 %)	1,24 (0,26–6,06)
Куріння	5/45 (11,1 %)	2/20 (10 %)	1,13 (0,2–6,36)
Усі параметри (узагальнена оцінка)			2,72 (1,41–5,22)*

* – різниця між показниками статистично значуща (p<0,05).

За час дослідження у I групі виявлено клінічні ознаки прогресування ІХС у 17 (14,1 %) пацієнтів. У 3 (2,5 %) хворих, в анамнезі яких попередньо не було виявлено гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій (II група), протягом періоду спостережень за допомогою ЕКГ-тесту з фізичним навантаженням та коронарографії діагностовано обструктивну форму ІХС. У 7 (5,8 %) хворих виник гострий коронарний синдром (ГКС), з них у 3 (2,5 %) виявлено нестабільну стенокардію, у 3 (2,5 %) – гострий інфаркт міокарда без зубця Q, в 1 (0,8 %) – гострий інфаркт міокарда із зубцем Q. Пацієнтам було вчасно надано медичну допомогу – госпіталізація у відділення екстреної рентгенхірургічної допомоги для проведення коронарографії та подальшої реваскуляризації коронарних артерій, летальних наслідків протягом дослідження не зареєстровано.

При порівнянні частоти розвитку та проведенні оцінки відносного ризику прогресування клінічної симптоматики ІХС та розвитку гострих серцево-судинних подій виділено параметри, які найчастіше спостерігали в I групі *(табл. 3, 4)*.

Пацієнти, в яких TBR при глікемії < 3,9 ммоль/л становив понад 3 % у добі та СВ було понад 2 ммоль/л у поєднанні зі збільшеною тривалістю ЦД, мають найбільш несприятливий прогноз клінічного прогресування ІХС. Окрім того, за наявності у хворих додаткових параметрів, таких як рівень HbA_{1c} > 7,5 %, TIR < 75 %

Таблиця 5

Порівняння частоти розвитку й оцінка відносного ризику розвитку ІХС в пацієнтів з наявністю певних клінічних параметрів

Параметр	Наявність оцінюваного параметра, N (%)	Відсутність оцінюваного параметра, N (%)	OR (95 % ДІ)
TBR > 3 %	2/12 (16,7 %)	1/53 (1,9 %)	10,4 (0,86–125,94)
СВ > 2 ммоль/л	2/40 (5 %)	1/25 (4 %)	1,26 (0,11–14,7)
ЦД > 10 років	2/34 (5,9 %)	1/31 (3,2 %)	1,88 (0,16–21,76)
ХСЛПНЩ > 2,5 ммоль/л	2/40 (5 %)	1/25 (4 %)	1,26 (0,11–14,70)
Куріння	2/45 (4,4 %)	1/20 (5 %)	0,88 (0,08–10,35)
TIR < 75 %	1/7 (14,3 %)	2/58 (3,4 %)	4,67 (0,37–59,40)
HbA_{1c} > 7,5 %	1/11 (9,1 %)	2/54 (3,7 %)	2,6 (0,22–31,49)
Усі параметри (узагальнена оцінка)			2,31 (0,82–6,50)

та куріння, ризик клінічного прогресування ІХС зі статистичною значущістю збільшувався у 3,7 разу.

Щодо ризику розвитку гострих серцево-судинних подій, то в пацієнтів, в яких TBR при глікемії < 3,9 ммоль/л був понад 5 % та СВ – понад 2 ммоль/л, частота розвитку ГКС збільшувалася відповідно у 5,7 та 8,3 разу. При поєднанні вищезазначених параметрів із HbA_{1c} > 7,5 %, ХСЛПНЩ > 2,5 ммоль/л, перенесеного гострого інфаркту міокарда в анамнезі, тривалості ЦД > 10 років, куріння – ризик гострого коронарного синдрому статистично значуще збільшувався у 2,7 разу *(див. табл. 4)*.

При аналізі найпоширеніших факторів ризику прогресування ІХС у пацієнтів, в яких попередньо цей діагноз не був встановлений, статистично значущої різниці між показниками не знайдено *(табл. 5)*. Ймовірно, це могло б бути обумовлено невеликою кількістю обстежених у вибірці. Проте варто зазначити, що у хворих, в яких TBR при глікемії < 3,9 ммоль/л був більш як 5 % та TIR < 75 %, ризик прогресування ІХС підвищувався відповідно у 10,4 та 4,7 разу.

Порушення обміну глюкози як незалежний фактор ризику прогресування серцево-судинних захворювань на сьогодні є загальновідомим фактом ще з часів Framingham Heart Study та MRFIT [4, 9].

Глікований гемоглобін відображає середній рівень глікемії за останні 3 місяці та є маркером хронічної гіперглікемії. Проте тривалі та масштабні дослідження, такі як ACCORD, ADVANCE, UKPDS та VADT, результати яких порівнювали у метааналізі [11], продемонстрували, що надмірна хронічна гіперглікемія є основним фактором ризику розвитку мікросудинних ускладнень і, меншою мірою, макросудинних захворювань.

В умовах *in vitro* було доведено, що варіабельність глікемії порівняно з тривалим підвищеним рівнем глюкози мала більш специфічний тригерний вплив на окиснювальний стрес та ендотеліальну дисфункцію [7]. Тому вплив коливання рівня глікемії у крові на розвиток макросудинних ускладнень при ЦД привертає неабиякий інтерес при веденні цих пацієнтів.

Варіабельність глікемії можна визначати як і в довгостроковій перспективі (варіабельність глікованого гемоглобіну), так і за короткий проміжок часу – внутрішньодобова (отримана методом постійного моніторування глюкози). Численними дослідженнями було доведено, що рання «стабілізація» глікемічного профілю є важливою складовою запобігання прогресуванню серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД [3, 5, 10]. H. Yang і співавтори у своєму дослідженні показали, що підвищена варіабельність глікованого гемоглобіну була пов'язана з розвитком субклінічного атеросклерозу протягом 10 років [10]. Також високі добові коливання глюкози асоціювалися з негативним прогнозом у пацієнтів як і після перенесеного гострого коронарного синдрому, так і зі стабільною ІХС. У дослідженні E. Gerbaud і співавторів було доведено, що СВ > 2,0 ммоль/л було незалежним прогностично несприятливим прогностичним фактором у хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда та супутнім ЦД [3]. M. Kuroda і співавтори стверджують, що підвищена варіабельність глікемії, яка визначалася за показником MAGE (mean amplitude of glycemic excursions), сприяла нерівномірній ендотелізації стенту після ЧКВ та була пов'язана з підвищеним

рівнем великих серцево-судинних подій у цій групі хворих [5]. Варто зазначити, що такі показники варіабельності глікемії, як MAGE, CONGA (continuous overall net glycemic action) і CV (coefficient of variation) [6], у клінічній практиці не є зручними, оскільки потребують спеціального програмного забезпечення, і для більшості лікувальних закладів обчислення цього показника є проблемним.

У нашому дослідженні з-поміж доступних параметрів варіабельності глікемії, отриманих методом постійного моніторингу глюкози, найціннішим у прогнозуванні клінічного прогресування ІХС та виникнення гострих серцево-судинних подій були такі показники: CB та тривалі періоди гіпоглікемії. Протягом 2 років спостереження незалежно від початкового рівня глікованого гемоглобіну ці показники були статистично значущими в прогнозуванні результатів ЧКВ.

ВИСНОВКИ

1. Підвищення варіабельності глікемії (стандартне відхилення рівня глюкози > 2 ммоль/л) та періоду гіпоглікемії (TBR) > 3 % негативно асоціюються з клінічним прогресуванням обструктивної ішемічної хвороби серця в пацієнтів середнього віку із супутнім цукровим діабетом тривалістю понад 10 років після черезшкірного коронарного втручання на тлі оптимальної ліпідознижувальної терапії.

2. При збільшенні періоду гіпоглікемії (TBR) > 5 % на тлі підвищеної добової варіабельності глікемії збільшується ризик виникнення гострого коронарного синдрому у хворих цієї групи.

3. Оптимізація контролю глікемічного профілю з акцентом на згадані параметри може бути одним із пріоритетних напрямів профілактики розвитку ускладнень ішемічної хвороби серця в пацієнтів із порушеним обміном глюкози.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – Г.М.; збір і опрацювання матеріалу, написання тексту – Я.Д., аналіз отриманих даних – Г.М., Я.Д.

Література

1. Baena-Díez J, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, Guembe M, Rigo F, Tormo-Díaz M, Moreno-Iribas C, Cabré J, Segura A, García-Lareo M, Cámara A, Lapetra J, Quesada M, Marrugat J, Medrano M, Berjón J, Frontera G, Gavrila D, Barricarte A, Basora J, García JM, Pavone NC, Lora-Pablos D, Mayoral E, Franch J, Mata M, Castell C, Frances A, Grau M, on behalf of the FRESCO Investigators; Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: A competing risks analysis. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1987-95. https://doi.org/10.2337/dc16-0614.
2. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-603. doi:10.2337/dci19-0028. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31177185; PMCID: PMC6973648.
3. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux MC, Coffin-Boutreux C, Coste P, Douard H, Ouattara A, Catargi B. Glycemic variability is a powerful independent predictive factor of midterm major adverse cardiac events in patients with diabetes with acute coronary syndrome. *Diabetes Care.* 2019;42(4): 674–81. https://doi.org/10.2337/dc18-2047.
4. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care.* 1979;2:120–6. DOI:10.2337/diacare.2.2.120.
5. Kuroda M, Shinke T, Sakaguchi K, Otake H, Takaya T, Hirota Y, Sugiyama D, Nakagawa M, Hariki H, Inoue T, Osue T, Taniguchi Y, Iwasaki M, Nishio R, Kinutani H, Konishi A, Hiranuma N, Takahashi H, Terashita D, Hirata KI. Effect of daily glucose fluctuation on coronary plaque vulnerability in patients pre-treated with lipid-lowering therapy: a prospective observational study. *JACC.* 2016;8(6):800–11. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.11.025.
6. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes & metabolism.* 2016;44(4):313–9. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008.
7. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Amer Med Assoc.* 2016;295(14):1681–7. https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1681.
8. Otowa-Suematsu N, Sakaguchi K, Komada H. Comparison of the relationship between multiple parameters of glycemic variability and coronary plaque vulnerability assessed by virtual histology-intravascular ultrasound. *J Diabetes Investig.* 2018;9:610–5. doi:10.1111/jdi.12750.
9. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434-44. DOI:10.2337/diacare.16.2.434.
10. Yang HK, Kang B, Lee SH, Yoon KH, Hwang BH, Chang K, Han K, Kang G, Cho JH. Association between

hemoglobin A1c variability and subclinical coronary atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes and Its Complications*. 2015;29(6):776–82. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.04.008.
11. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2017;5:431–7.

Diagnostic and prognostic value of glycemic variability in patients with obstructive coronary artery disease after percutaneous coronary intervention

Ya.Yu. Dzhun, G.B. Mankovskyi

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

The aim – assessment of the diagnostic and prognostic value of glycemic variability indicators in patients with coronary artery disease (CAD) after percutaneous coronary intervention followed by optimal drug therapy.

Materials and methods. 121 patients with impaired glucose metabolism took part in the study, who, depending on the presence of CAD, were divided into two groups: group I (n=65) – CAD (+), group II (n=56) – CAD (-). Glucose variability was determined using a continuous glucose monitoring system for 6 days before the start of the study. The method of choice for coronary artery revascularization was percutaneous coronary intervention followed by optimal drug therapy. The results of the study were evaluated by the presence of clinical manifestations of the progression of coronary heart disease and the development of acute cardiovascular events in patients.

Results and discussion. Distribution of patients by gender, bad habits and most concomitant diseases, both groups were comparable, the average age of patients was 54.2 years. With comparable initial values of glycated hemoglobin (7.3±0.9 % vs 7.5±1.2 %, p=0.29), the indicators of glycemia variability were significantly higher in patients with coronary artery disease (mean glucose 8.6±2.1 vs 7.5±1.9 mmol/L; p<0.05). During the observation period (2 years), 20 patients (16.5 %), of which 17 (14.1 %) had a history of CHD and 3 (2.5 %) without a previous diagnosis of CHD, had clinical signs of progression of this disease. 7 (5.8 %) patients developed an acute coronary syndrome, among which 3 (2.5 %) had unstable angina, 3 (2.5 %) had an acute non-Q myocardial infarction, and 1 (0.8 %) had an acute Q-myocardial infarction. When comparing the frequency of development and assessing the relative risk of progression of clinical symptoms of CAD and the development of acute cardiovascular events, the most significant factors were the percentage of time below the target range of glycemia < 3.9 mmol/l more than 5 % per day and SD above 2.

Conclusion. Increased glycemic variability (SD > 2 mmol/L) and period of hypoglycemia < 3.9 mmol/L more than 3 % per day are negatively associated with clinical progression of CAD and the development of recurrent acute cardiovascular events in middle-aged patients with concomitant diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention followed by optimal drug therapy.

Key words: coronary heart disease, diabetes, percutaneous coronary intervention, glycemic variability.

УДК 616.124.2-005.6-02-073-085
DOI: http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.6772

Тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка. Частина 2. Можливості лікування *

О.І. Іркін, Д.О. Білий

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

Попри давню проблему внутрішньопорожнинного тромбоутворення питання його лікування і сьогодні досить складне для будь-якого клініциста. На початку лікування перед лікарем постає вибір, якому з антикоагулянтів надати перевагу. Помилки щодо вибору препарату та його дозування збільшують ризик у хворого, з одного боку, виникнення кровотечі, а, з другого боку, ризик розвитку ускладнень за наявності тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка. Стаття присвячена проблемі тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка з огляду на аналіз даних реєстрів, метааналізів, пілотних та рандомізованих багатоцентрових клінічних досліджень.

Ключові слова: тромбоутворення, антикоагулянти, антагоністи вітаміну К, нові оральні антикоагулянти, резолюція тромбу.

Роль прямих пероральних антикоагулянтів та антагоністів вітаміну К

Дані про використання прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) для лікування тромбу в лівому шлуночку (ЛШ) досить обмежені. Попри практичні переваги ПОАК за наявності тромбу в ЛШ (передбачуване дозування, відсутність необхідності регулярного моніторингу) їх не можна рекомендувати замість варфарину через відсутність доказів того, що вони запобігають системній емболії *(рис. 1)*.

Якщо застосовувати ПОАК, то передусім потрібно визначити їхню дозу: доза, необхідна для запобігання тромбу при фібриляції передсердь (ФП), відрізняється від дози, призначеної для лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ). Залежно від використовуваного ПОАК ці дози можуть бути різними. Наприклад, у США дабігатран у дозі 150 мг двічі на день показаний і для ФП, і для ВТЕ, доза ривароксабану для ФП становить 20 мг на добу, для ВТЕ – 15 мг двічі на день протягом 21 дня, згодом 20 мг на добу. Хоча використовувати дозу для лікування ВТЕ було б інтуїтивно, оскільки тромб уже є, однак не відомо, як така доза вплине на розвиток кровотечі, особливо в умовах подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ). Рандомізовані контрольовані дослідження можуть бути оптимальними, проте потенційні реєстри можуть бути кориснішими у визначенні ефективності та безпечності ПОАК для визначення кількості хворих, яких необхідно пролікувати. Саме тому варфарин є кращим препаратом, допоки такі дані не будуть доступні.

Поєднання оральних антикоагулянтів та ПАТТ підвищує ризик кровотечі. Оптимальна тривалість такої потрійної антитромбоцитарної терапії невідома, і треба зважати на відносні ризики кровотечі та тромбозу стента. Підвищення ризику кровотечі – неминучий наслідок проведення терапії антикоагулянтом у комбінації з антитромбоцитарною терапією. Про це написав у 1996 р. E.M. Hylek, втім зауваживши, що застосування антикоагулянта призводить до однієї великої кровотечі, але при цьому вдається запобігти

* Частина 1 опублікована в номері 5–6 за 2022 р.

Іркін Олег Ігорович, д. мед. н.,
пров. наук. співр. відділу реанімації та інтенсивної терапії
E-mail: irkin.oleg@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 29 листопада 2022 року

© О.І. Іркін, Д.О. Білий, 2023

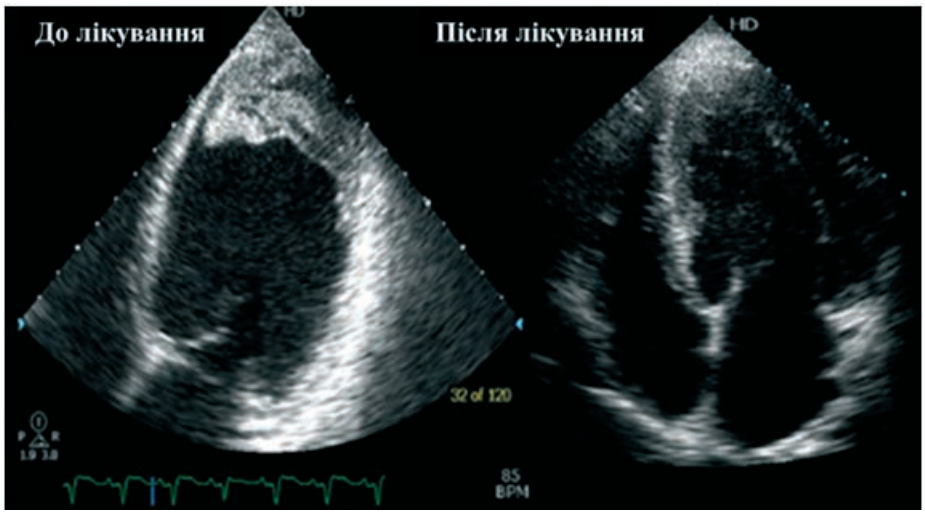


Рис. 1. **Приклад резолюції тромбу в ЛШ.**

розвитку десяти інсультів [8]. Для того щоб мінімізувати виникнення кровотечі, насамперед потрібно призначати оптимальні дози препаратів. При застосуванні антагоніста вітаміну К (АВК) необхідно підтримувати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у межах 2,0–3,0, хоча в багатьох рекомендаціях у контексті використання потрійної терапії вказують 2,0–2,5. Однак утримати «терапевтичне вікно» дуже складно, тим більше, що це треба робити як мінімум 70 % часу. Якщо йдеться про ПОАК, то для кожного препарату є свій протокол призначення повної або зниженої дози.

Питання застосування ПОАК при тромбоутворенні в порожнині ЛШ залишається відкритим. Якщо в попередніх рекомендаціях зазначено, що потрібно призначити АВК, у чинних рекомендаціях показана терапія антикоагулянтом без уточнення групи препаратів *(рис. 2)*.

У пацієнтів із тромбозом ЛШ варто розглянути терапію антикоагулянтом протягом 6 місяців, з повторним проведенням візуалізації.

Ми маємо багато прикладів застосування ПОАК при тромбоутворенні в порожнині ЛШ з резолюцією тромбу більш як 80–90 % залежно від терміну лікування [6].

Водночас були проведені дослідження, в яких застосування ПОАК було не менш ефективним, ніж використання АВК. Не виявлено відмінностей у застосуванні ПОАК і АВК щодо запобігання системній емболії та щодо частоти розвитку кровотеч *(рис. 3)* [6, 10, 14].

Найбільш масштабне дослідження охоплювало 514 пацієнтів (379 чоловіків; середній вік [SD], 58,4 року) з тромбами в ЛШ: 300 осіб отримували варфарин, 185 – ПОАК (64 пацієнти перейшли з групи в групу, тобто змінили лікування з АВК на ПОАК і навпаки). Середній період спостереження

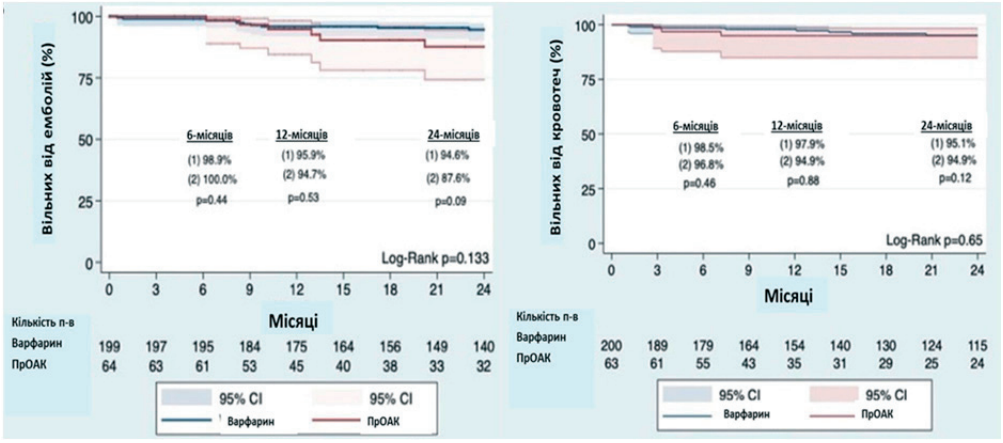


Рис. 2. **Зіставлення ефективності варфарину та ПОАК щодо резолюції тромбу в порожнині ЛШ. (За A.M. Fleddermann і співавт. [6]).**

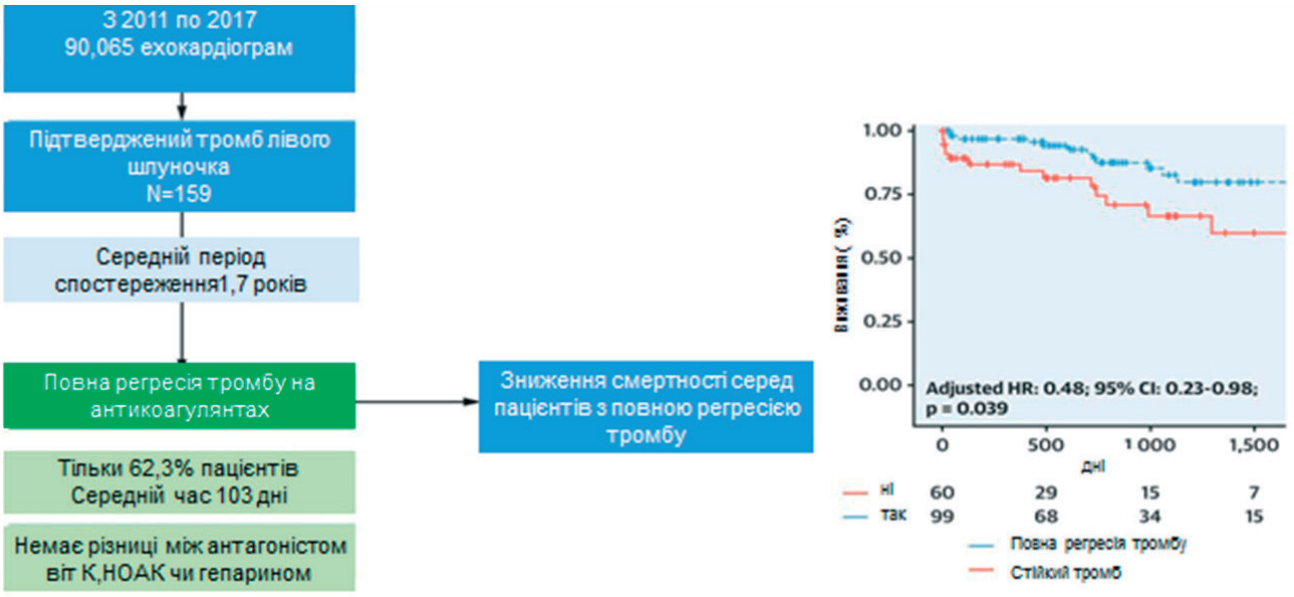


Рис. 3. **Клінічні результати, пов'язані з тромбом у ЛШ та впливом повної регресії тромбу на прогноз. (За B. Lattuca і співавт. [10]).**

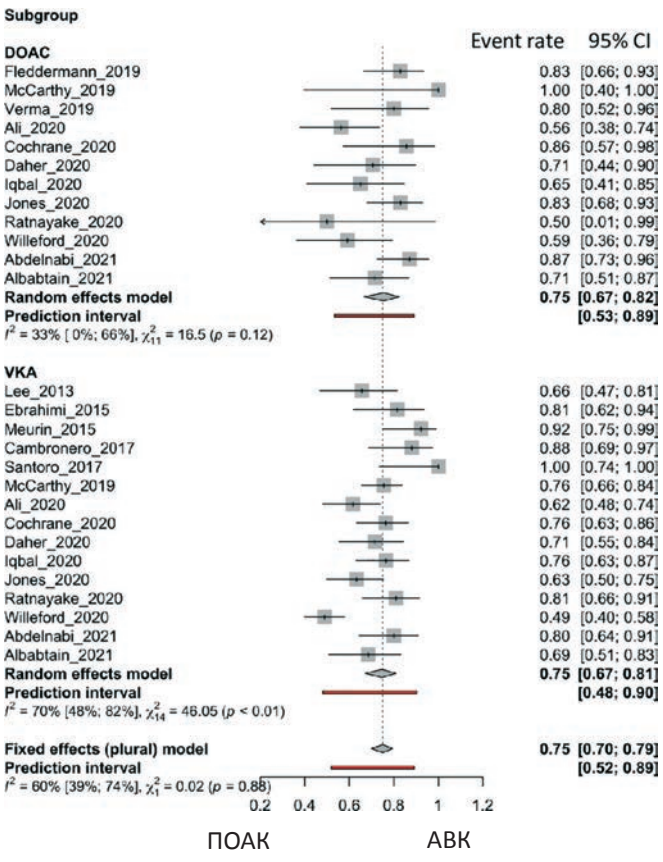


Рис. 4. **Результати порівняння впливу ПОАК і АВК на швидкість розсмоктування тромбу в ЛШ. (За T. Kitano і співавт. [16]).**

в пацієнтів становив 351 день (міжквартильний діапазон 51–866 днів). Згідно з невідрегульованим аналізом, в якому порівнювали застосування ПОАК і варфарину, ПОАК призводило до збільшення смертності (відношення ризиків [ВР] 2,71; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,31–5,57; p=0,01) та попереднього ризику серцево-судинної емболії (ССЕ) (ВР 2,13; 95 % ДІ 1,22–3,72; p=0,01). За результатами багатофакторного аналізу, терапія антикоагулянтом із застосуванням ПОАК проти варфарину також призвела до збільшення смертності (ВР 2,64; 95 % ДІ 1,28–5,43; p=0,01), ризик розвитку ССЕ (ВР 2,07; 95 % ДІ 1,17–3,66; p=0,01) залишався значно більшим. У цьому багатоцентровому когортному дослідженні стратегій антикоагулянтної терапії тромбоутворення в ЛШ лікування ПОАК було пов'язане з вищим ризиком ССЕ порівняно з використанням варфарину, навіть після коригування інших факторів. Ці результати ставлять під сумнів припущення про еквівалентність ПОАК і варфарину для тромбів у ЛШ та підкреслюють необхідність проспективних рандомізованих клінічних досліджень для визначення найефективніших стратегій лікування тромбів у ЛШ [2, 4, 5].

Треба підкреслити, що на сьогодні проведено кілька метааналізів, які охоплювали пацієнтів з тромбоутворенням у порожнині ЛШ. Кількість досліджень уже досягла рівня можливості проведення метааналізу. Дані пілотних досліджень свідчать, що використання ПОАК і АВК однаково впливає як на рівень резолюції тромбу в порожнині ЛШ, так і на ризик будь-якої емболії та розвитку

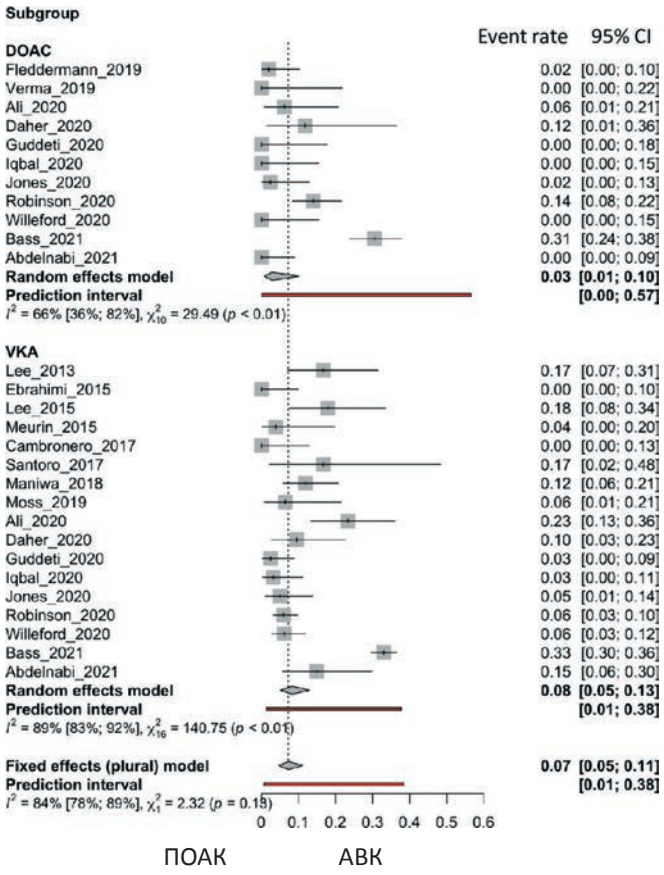


Рис. 5. **Результати порівняння впливу ПОАК і АВК на частоту розвитку тромбоемболії. (За T. Kitano і співавт. [16]).**

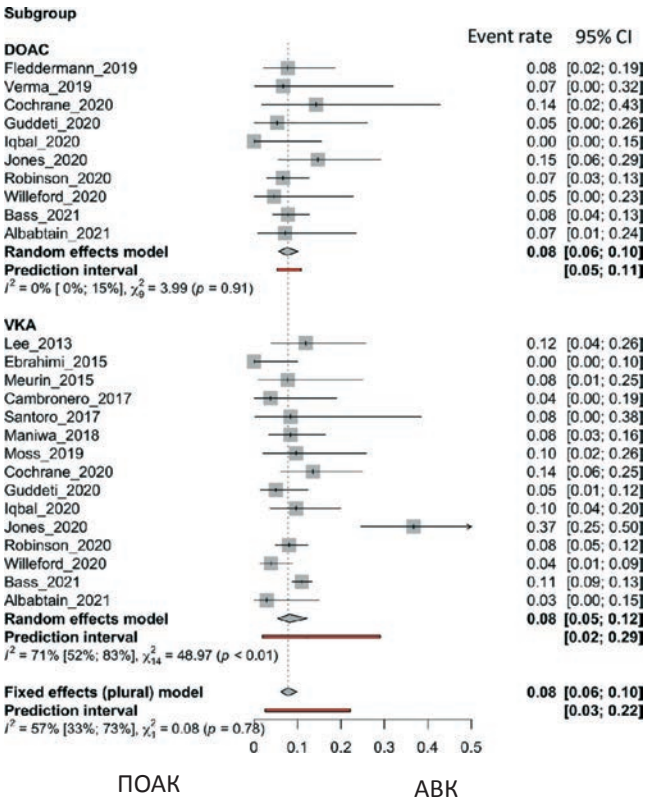


Рис. 6. **Результати порівняння впливу ПОАК і АВК на частоту розвитку кровотечі. (За T. Kitano і співавт. [16]).**

великої кровотечі. Результати досліджень доводять, що при лікуванні тромбоутворення в порожнині ЛШ застосування АВК не має переваги над ПОАК, тому антикоагулянтна терапія тромбозу в порожнині ЛШ може проводитися як з АВК, так і ПОАК *(рис. 4–6)* [3, 9, 11, 13, 16].

Відомо, що було закінчено тільки два багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідження. Одне з них – порівняльне дослідження з пероральним антикоагулянтом у хворих з тромбом у ЛШ (Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi – No-LVT Trial) – закінчене в травні 2020 року. Рандомізовано 79 пацієнтів у 5 центрах в Єгипті та Болгарії. Загалом дві групи були зіставні за базовими характеристиками. Повну резолюцію тромбу в ЛШ спостерігали через 1, 3 і 6 місяців відповідно у 28; 30 і 34 (71,79; 76,92 і 87,17 %) пацієнтів з 39 пацієнтів у групі ривароксабану та у 19; 27 та 32 (47,5; 67,5 і 80 %) з 40 пацієнтів у групі варфарину (критерій хі-квадрат відповідно 0,03; 0,35 і 0,39). Узагальнена оцінка порівняння для повторних результатів вимірювань показала, що через 1 місяць резолюція тромбу в ЛШ у групі ривароксабану була значно вищою, ніж у групі варфарину (відношення шансів 2,813; p=0,03). Системних тромбоемболічних явищ не спостерігали в групі ривароксабану, тоді як 2 (5 %) події відзначали в групі варфарину (точний тест Фішера p=0,25). Композиційні емболічні події були нульовими в групі ривароксабану проти 6 (15 %) у групі варфарину (точний тест Фішера p=0,01). Велика кровотеча виникла у 2 (5,1 %) пацієнтів у групі ривароксабану та в 6 (15 %) пацієнтів у групі варфарину (точний тест Фішера p=0,11) *(рис. 7)*. Важливо відзначити, що 75 % кровотеч виникали в пацієнтів, яким проводили ПАТТ [1].

Ще одне проспективне багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження Apixaban Versus Warfarin in Patients With Left Ventricular Thrombus («Апіксабан проти варфарину в пацієнтів з тромбом у ЛШ») закінчене в травні 2021 р. Метою дослідження було порівняти ефективність апіксабану і варфарину в лікуванні тромбу в ЛШ після інфаркту міокарда. Тромб повністю «розчинився» у 14 із 15 пацієнтів у групі варфарину та у 16 із 17 пацієнтів у групі апіксабану (різниця статистично не значуща). У двох пацієнтів групи варфарину була велика кровотеча, тоді як у групі апіксабану

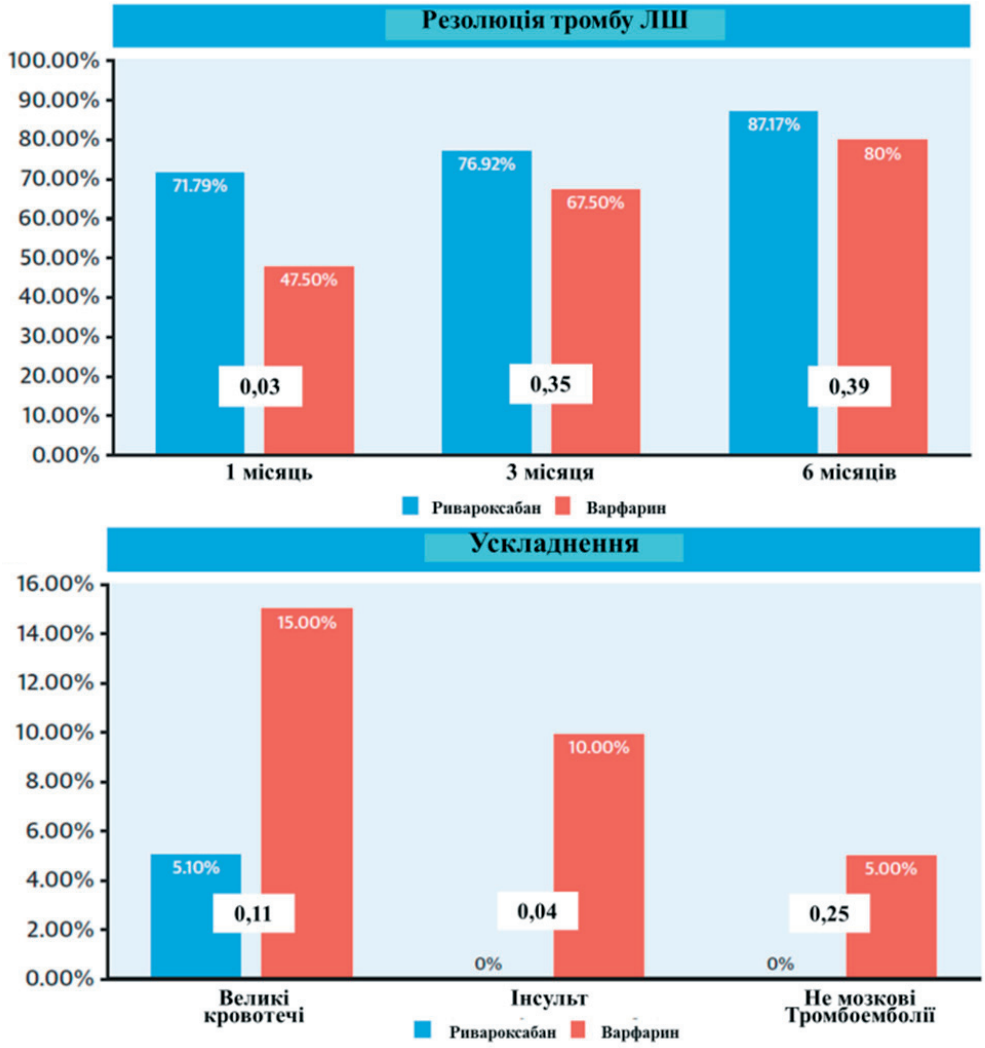


Рис. 7. **Порівняння ефективності та безпечності використання варфарину і ривароксабану для лікування тромбозу порожнини ЛШ. (За M. Abdelnabi і співавт. [1]).**

не було зафіксовано жодних серйозних кровотеч. Зареєстровано один інсульт у групі варфарину та одну смерть у групі апіксабану.

Дослідження свідчить про те, що апіксабан за ефективністю не поступається варфарину в лікуванні пацієнтів із тромбом в ЛШ після гострого інфаркту міокарда [15].

До грудня 2022 р. тривало дослідження Treatment of Post-STEMI Left Ventricular Thrombus With Optimized Anticoagulant («Лікування тромбу в ЛШ після інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST оптимізованим антикоагулянтом»), в якому порівнюється використання 15 мг ривароксабану й антитромбоцитарної терапії та варфарину у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST та наявністю тромбу в порожнині ЛШ [7].

У більшості метааналізів та невеликих багатоцентрових дослідженнях не показано статистично значущої переваги АВК (варфарину) або будь-якого ПОАК як щодо запобігання тромботичним ускладненням, так і щодо ризику розвитку кровотеч у хворих з тромбоутворенням у порожнині ЛШ. Отже, очікують результатів проспективного багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження з великою кількістю залучених пацієнтів та статистично значущу доказову базу, яка могла б доповнити рекомендації з лікування тромбозу порожнини лівого шлуночка [12].

Конфлікту інтересів немає.
Участь авторів: концепція роботи, огляд літератури – О.І.; написання статті – О.І., Д.Б.

Література

1. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, Nossikof A, Wang L, Morsi M, Eshak N, Abdelkarim O, Badran H, Almaghraby A. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). *J Amer Coll Cardiol.* 2021;77(12):1590-2. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.049.
2. Abdullah Al-Abcha, Khader Herzallah, Yehia Saleh, et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in the Treatment of Left Ventricular Thrombi: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021;21(4):435-41. DOI:10.1007/s40256-020-00458-2.
3. Angkawipa Trongtorsak, Sittinun Thangjui, Jakrin Kewcharoen, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol.* 2021;76(9):933-42. DOI:10.1080/00015385.2020.1858538.
4. Camilli M, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for the treatment of left ventricular thrombosis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2021;23;7(3):e21-e25. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa134.
5. Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis.* J 2021;19:7. DOI: 10.1186/s12959-021-00259-w.
6. Fleddermann AM, Hayes CH, Magalski A, Main ML. Efficacy of direct acting oral anticoagulants in treatment of left ventricular thrombus. *Am J Cardiol.* 2019;124,367–72. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.05.009
7. He J, Ge H, Dong JX, Zhang W, et al. Rationale and design of a prospective multi-center randomized trial of EARLY treatment by rivaroxaban versus warfarin in ST-segment elevation MYOcardial infarction with Left Ventricular Thrombus (EARLY-MYO-LVT trial). *Ann Transl Med.* 2020;8(6):392. DOI:10.21037/atm.2020.02.117
8. Hylek EM, Skates SJ, Shechan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective of prophylactic anticoagulation for patients with nonreumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996;335(8):540-6. DOI:10.1056/NEJM199608223350802.
9. Kazuhiko Kido, Yasir Abdul Ghaffar, James C Lee, et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. *PLoS One.* 2021;4;16(6):e0252549. DOI:10.1371/journal.pone.0252549.
10. Lattuca B, et al. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus. *Am Coll Cardiology.* 2020;75(14):1676-85. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.057.
11. Makrides CA. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Rep.* 2016:217843. DOI:10.1136/bcr-2016-217843.
12. Mir T, Sattar Y, BinAttique H, et al. Meta-Analysis of direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonist for left ventricle thrombus. *Cardiovascular Revascular. Med.* 2022;35:141-6. DOI:10.1016/j.carrev.2021.03.001.
13. Nso Nso, Kelechi E, et al. Direct Oral Anticoagulants (DOAC) versus Warfarin for the Treatment of Left Ventricular Thrombus (LVT) in Patients With or Without Cardiorenal Comorbidities, Including CKD (Chronic Kidney Disease) and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2021;144:A12654. DOI:10.1177/1060028020975111.
14. Robinson AA, et al. Off-label use of direct oral anticoagulants compared with warfarin for left ventricular thrombi. *JAMA Cardiol.* 2020;5:685–92. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0652.
15. Ronny Alcalai, et al. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(5):398-404. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab057.
16. Tetsuji Kitano, Yosuke Nabeshima, Masaharu Kataoka, Masaaki Takeuchi. Therapeutic efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;26;16(7):e0255280. DOI:10.1371/journal.pone.0255280.

Thrombosis in the left ventricular cavity. Part 2. Treatment options

O.I. Irkin, D.O. Bilyi

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

Despite the long-standing problem of intracavitary thrombus formation, the question of treatment is still quite difficult for any clinician who encounters it. The doctor always has the choice of which of the anticoagulants to give preference to, when starting the treatment of blood clots. Errors in the selection of the drug and dosage cause a high risk of bleeding in the patient and on the other hand the risk of developing complications in the presence of thrombus formation in the left ventricular cavity.

Therefore, in our review, we decided to draw the attention of doctors to this problem by referring to and analyzing data from registries, meta-analyses, pilot and randomized multicenter clinical trials.

Key words: thrombosis, anticoagulants, vitamin K antagonists, new oral anticoagulants, thrombus resolution.

УДК 616.12+615.22
DOI: http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.7382

Небіволол – бета-адреноблокатор з вазодилатаційними властивостями: досягнення і перспективи застосування

Г.М. Солов'ян, Т.В. Міхалєва, Л.О. Андросова

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Огляд присвячений клінічному застосуванню β-адреноблокатора з вазодилатаційними властивостями – небівололу. Розглянуто основні фармакологічні властивості та характеристики препарату, його кардіоселективність та механізми вазодилатаційної дії. Показано особливості застосування небівололу в лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності. Препарат не має діабетогенної дії при тривалому застосуванні, сприятливо впливає на показники ліпідного та вуглеводного обмінів. У хворих з ішемічною хворобою серця продемонстровано його антиангінальну й антиішемічну дію та зниження частоти рецидивів після виконання операцій на коронарних артеріях. Препарат добре толерується та має високу ефективність у зниженні показників смертності в пацієнтів віком понад 70 років з хронічною серцевою недостатністю, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка. У лікуванні ішемічної хвороби серця при цукровому діабеті 2-го типу перевагу надають β-адреноблокаторам з вазодилатаційними властивостями. При необструктивних ураженнях коронарних артерій з-поміж β-адреноблокаторів перевагу надають небівололу для лікування мікросудинної стенокардії. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією небіволол, крім антигіпертензивного ефекту, має сприятливий вплив на функцію ендотелію, метаболічний профіль, центральну гемодинаміку, якість життя пацієнтів, а також кращий профіль побічних ефектів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, оксид азоту, небіволол.

У продовж багатьох десятиліть нагромаджений величезний досвід ефективного застосування β-адреноблокаторів (β-АБ) у лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевою недостатністю (СН) та порушеннями серцевого ритму.

Починаючи з середини XX століття пацієнти з АГ мають можливість відтермінувати розвиток ускладнень, які призводять до інвалідності, завдяки появі антигіпертензивних препаратів (АГП). Першими АГП були тіазидні діуретики, згодом з'явився перший β-АБ пропранолол. Відтоді фармакологічний клас β-АБ значно розширився – у наш час препарати мають три покоління, кожне з яких має свої властивості. Результати останніх досліджень і метааналізів взяли під сумнів їхню роль у лікуванні АГ [8, 26, 37]. Однак усі ці дослідження і метааналізи вивчали результати застосування β-АБ першого і другого покоління, а тому постає питання: чи мають нові β-АБ – препарати третього покоління – переваги перед традиційними β-АБ? Останнім часом цю групу поповнив препарат з унікальними фармакологічними властивостями – небіволол. Небіволол належить до третьої генерації високоселективних метаболічно нейтральних β-АБ з вазодилатаційними властивостями та мінімальним впливом на бронхіальну прохідність.

Бета-адренорецептори. Сучасна терапія есенціальної АГ заснована на застосуванні різних кла-

Солов'ян Ганна Миколаївна, ст. наук. співр. відділу клінічної аритмології та електрофізіології
E-mail: solovyan.anna@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 1 березня 2023 року

© Г.М. Солов'ян, Т.В. Міхалєва, Л.О. Андросова, 2023

сів АГП [1]. Нині до АГП першого вибору відносять діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів, а також β-АБ за наявності відповідних показань [37]. Ефекти β-АБ спрямовані на β-адренорецептори (β-АР), які відіграють важливу роль у регуляції функції серцево-судинної системи. Ці рецептори поділяють на три основні підтипи: β_1-, β_2- і β_3-АР, які по-різному представлені в тканинах організму. Бета-1-АР домінують у серцевій тканині, β_2-АР – у легенях, β_3-АР виявлені в жировій тканині і серці. Усі β-АР належать до сімейства рецепторів, сполучених з внутрішньоклітинним G-білком. Після активації рецептора G-білок дисоціює, а його α-субодиниця активує трансмембранну аденілатциклазу (АЦ). Далі АЦ перетворює АТФ у цАМФ, який активує протеїнкіназу А (ПКА). ПКА фосфорилює ключові ферменти і канали, що приводить до реалізації різноманітних ефектів у різних тканинах. Зокрема, у провідній тканині серця цАМФ збільшує надходження катіонів через канали HCN [10], що прискорює поширення потенціалу дії, підвищуючи частоту серцевих скорочень (ЧСС). У міокарді ПКА фосфорилює кальцієві канали L-типу, ріанодинові рецептори і тропонін I, що поліпшує скоротливість і діастолічну релаксацію міокарда. Таким чином, ефекти активації β-АР збільшують величину серцевого викиду.

Типи β-адреноблокаторів. Бета-АБ є гетерогенним класом препаратів, призначених для лікування різних станів, зокрема АГ. Найважливішою характеристикою β-АБ є ступінь їхньої кардіоселективності. Перше покоління (пропранолол, соталол) представлене неселективними препаратами, які діють як на β_1-, так і на β_2-АР. У результаті виникає чимало побічних ефектів, зокрема бронхоспазм і порушення метаболізму. Препарати другого покоління (атенолол, метопролол, бісопролол та інші) впливають переважно на β_1-АР, завдяки чому мають сприятливіший профіль побічних ефектів [16]. Препарати третього покоління (небіволол, карведилол, лабеталол) – це β_1-адреноблокатори з додатковою вазодилатаційною дією, які характеризуються кращим профілем гемодинамічних ефектів і меншою кількістю несприятливих метаболічних побічних ефектів. Бета-АБ третього покоління відрізняються між собою, зокрема фармакокінетичними властивостями, внутрішньою симпатичною активністю й антиаритмічними ефектами (так звана мембраностабілізувальна активність). Загальновідомо, що в розвитку есенціальної АГ значну роль відіграє надмірна активація симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Блокуючи β-АР АГП класу β-АБ модулюють гіперактивацію цих систем, що веде до зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ і ПКА з подальшим розвитком негативних хроно-, іно- і лузитропного ефектів. Проте механізм реалізації антигіпертензивного ефекту β-АБ досі остаточно не вивчений [15].

Небіволол. Небіволол, що належить до класу селективних блокаторів β_1-АР третього покоління, складається з рацемічної суміші двох енантіомерів: D-небівололу, який має антагоністичну дію на β_1-АР, та L-небівололу, судинного агоніста β_3-АР [38]. Антагоністи β_1-АР сприяють зменшенню серцевого викиду, блокують серцеві β_1-АР та зменшують вивільнення реніну шляхом інгібування β_1-АР у юкстагломерулярних клітинах нирок, зменшуючи активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [6]. Небіволол є β-АБ третього покоління, що демонструє високоселективну блокаду β_1-АР і NO-опосередковану вазодилатацію без внутрішньої симпатичної і мембраностабілізувальної активності. До цього часу небіволол залишається високоселективним β_1-антагоністом (афінність до β_1-АР у 321 раз вища, ніж до β_2- і β_3-АР) [20]. За хімічною структурою небіволол існує у вигляді двох (L- і D-) енантіомерів *(рисунок)* [37].

Небіволол – два ізомери, два механізми дії. Афінність D-небівололу до ß1-АР у 175 разів перевищує афінність L-небівололу, а отже, саме D-небіволол відповідає за серцеві ефекти препарату. Зі свого боку за ендотеліальне вивільнення NO відповідає, перш за все, L-небіволол [36]. D-небіволол блокує β_1-АР у провідній системі серця і кардіоміоцитах; L-небіволол збільшує доступність NO, ймовірно, через механізми, які сприяють підвищенню активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Вироблення NO в ендотеліальних клітинах приводить до фізіологічної вазодилатації та артеріодилатації, м'якому зниженню переднавантаження та післянавантаження, зниженню кінцеводіастолічного тиску лівого шлуночка (ЛШ), усунення діастолічної дисфункції серця. Крім того, небіволол впливає на β_3-АР, найменш вивчений тип β-АР, що, можливо, сприяє розвитку низки кардіопротекторних ефектів [5]. Сьогодні чітко встановлено, що D-небіволол викликає також вазодилатацію через активацію β_3-АР, які ідентифіковані в коронарних мікросудинах. Така специфічна додаткова дія β-АБ особливо актуальна у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), при якій порушення синтезу NO призводить до розвитку багатьох патофізіологічних реакцій, погіршуючи прогноз. Впливаючи на β_3-АР ендотелію, небіволол приводить до вивільнення ендотеліального фактора релаксації та уповільнює його розпад. Окрім того, показано, що D-небіволол має помірну активність як блокатора α_1-адренорецепторів. Ендотелійзалежна відповідь судин на небіволол част-

ково пов'язана з його взаємодією з естрогеновими рецепторами, за допомогою чого реалізується швидкий судинорозширювальний ефект. Позитивний ефект небівололу також полягає в розширенні клубочкових капілярів опосередковано через зниження позаклітинного рівня АТФ, з подальшою стимуляцією P_2Y-пуринорецептора, який призводить до вивільнення NO з ендотелію ниркових клубочків.

Ефекти оксиду азоту. Судинні та гемодинамічні ефекти небівололу визначені як основні характеристики механізму його дії [23]. Ці ефекти опосередковуються стимуляцією синтезу оксиду азоту (NO), важливого системного вазодилататора, ферментом ендотеліальною NO-синтазою. Зв'язування з β_3-АР, розташованими в ендотелії, сприяє активації та вивільненню eNOS та NO, що характеризує судинорозширювальну дію препарату. Інші важливі характеристики цього лікарського засобу пов'язані зі зниженням рівня асиметричного диметиларгініну – ендогенного конкурентного інгібітора ізоформ NOS, пов'язаного із серцево-судинними та ендотеліальними розладами, пригніченням вироблення активних форм кисню, що характеризує його як препарат з антиоксидантними властивостями. Поєднання цих механізмів зумовлює кардіоселективні та кардіопротекторні характеристики лікарського засобу і пояснює його ефективність у зниженні артеріального тиску (АТ), а отже, застосуванні при лікуванні АГ. Найважливішим ефектом NO є вазодилатація, опосередкована стимуляцією гуанілатциклази (ГЦ). Стимуляція ГЦ супроводжується підвищенням рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і активацією протеїнкінази G, яка знижує внутрішньоклітинний рівень іонів Ca^{2+} й інгібує вазоконстрикцію [40]. Опосередковане небівололом збільшення біодоступності NO сприяє зниженню рівня активних форм кисню, що зумовлено взаємодією між NO і супероксидами. Ці ефекти мають клінічне значення, оскільки ендотеліальна дисфункція як наслідок нестачі NO бере участь у розвитку АГ [19], а антиоксидантні ефекти небівололу ведуть до поліпшення ендотеліальної функції, що сприятиме зниженню АТ.

Надзвичайно важлива, з клінічного погляду, доведена в експерименті здатність небівололу запобігати прогресуванню атеросклеротичного ураження судин, що реалізується виключно через NO-модулювальну дію [9]. Brehm і співавтори (2000), вивчаючи ендотеліальні та гладеньком'язові клітини коронарних артерій (КА), взяті під час трансплантації у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, досліджували, чи можуть небіволол та інші β-АБ позитивно впливати на прогностично несприятливі зміни судин. За даними дослідження ендотеліальних клітин встановлено, що небіволол сприяє утворенню NO, знижує вивільнення ендотеліну, дозозалежно пригнічує проліферацію клітин. Клінічно підтверджено експериментальні дані щодо збільшення коронарного кровотоку [17]. Це відбувається в результаті зменшення периферійного опору КА за допомогою збільшення синтезу NO, що визначає поліпшення коронарної мікроциркуляції, і є надзвичайно важливим для пацієнтів з ІХС. Посилення вивільнення NO ендотеліоцитами під впливом небівололу, з одночасним інгібуванням проліферації гладеньком'язових клітин, може уповільнити прогресування атеросклерозу або навіть запобігти йому, а також знизити частоту виникнення рецидивів після виконання операцій на КА, що може відкрити нові горизонти застосування цього препарату в лікуванні серцево-судинних захворювань [29].

Встановлено, що у хворих з есенціальною гіпертензією дисфункція ендотелію відповідальна за підвищення серцево-судинного ризику [19]. Дисфункція ендотелію була показана як зниження

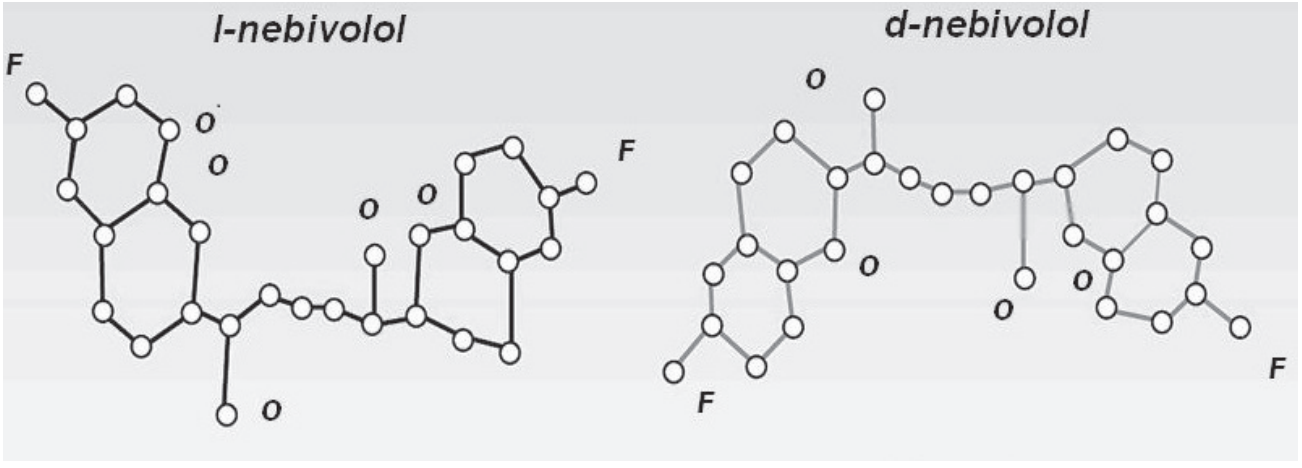


Рисунок. **Хімічна структура L- і D-небівололу [37].**

вазодилатації у відповідь на інфузію ацетилхоліну в осіб з гіпертензією, порівняно з особами з нормальним АТ. Підвищена активність симпатичної нервової системи також є характерною рисою есенціальної гіпертензії. Показано, що ЧСС вища у хворих з АГ, ніж в осіб з нормальним АТ. До того ж минущі підвищення ЧСС і АТ мають позитивну прогностичну цінність. Лікарський засіб з подвійним механізмом дії, такий як небіволол, що викликає дилатацію, підвищуючи доступність NO, і знижує ЧСС, пригнічуючи симпатичну активність, може бути ідеальним для лікування есенціальної АГ [21].

Небіволол є ефективним АГП з довготривалою дією – препарат ефективний протягом 24 годин, співвідношення мінімальної і максимальної концентрації небівололу в крові становить 89 %. Ця характеристика небівололу має велике клінічне значення, оскільки одним із пояснень гірших результатів застосування β-АБ у більш ранніх клінічних дослідженнях є коротка тривалість дії препаратів, таких як атенолол [28]. Пролонгований період напівведення небівололу може додатково сприяти зростанню комплаєнтності пацієнта за рахунок прийому препарату один раз на добу.

Вплив на центральну гемодинаміку. Кілька досліджень продемонстрували, що величина центрального АТ є сильнішим предиктором серцево-судинних захворювань, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії. T. Morgan і співавтори [30] показали, що застосування β-АБ асоціюється з неоптимальним зниженням центрального АТ порівняно з іншими АГП. У згаданих дослідженнях використовували β-АБ перших поколінь, тоді як небіволол потенційно може забезпечувати більш виражене зниження центрального АТ через властиві йому вазодилатаційні ефекти. Застосування небівололу пов'язане зі значним зниженням центрального АТ порівняно з використанням β-АБ перших поколінь. Фармакологічно викликана брадикардія призводить до синхронізації вихідної та відбитої пульсової хвиль, що спричиняє підвищення центрального АТ в аорті. Порівняно з атенололом небіволол значно більше знижує центральний АТ і, відповідно, зменшує жорсткість артерій. У дослідженні J. Polonia і співавторів [32] зниження центрального АТ під впливом небівололу було порівнянним зі зниженням показника на тлі прийому блокаторів рецепторів ангіотензину. Виявили, що небіволол не тільки ефективно знижує центральний АТ, а й зменшує індекс відбиття пульсової хвилі.

Упродовж багатьох років β-АБ успішно використовують для лікування хворих на ІХС. Антиангінальний та антиішемічний ефект небівололу представлені в низці праць, в яких показано статистично значуще поліпшення толерування фізичного навантаження під час проведення тесту з дозованим фізичним навантаженням (збільшення часу до початку нападу, а також часу до появи депресії сегмента ST). На тлі застосування небівололу суттєво знизилися частота і функціональний клас (ФК) стенокардії, кількість епізодів німої ішемії міокарда за результатами моніторування ЕКГ. Ефективність небівололу у хворих на ІХС пов'язують з високою β_1-селективною активністю, що зумовлює зниження споживання кисню міокардом, а також ЧСС та АТ (особливо систолічного).

Зміни функції ендотелію судин, що призводять до порушення вивільнення ендотеліоцитами NO, відіграють важливу роль у прогресуванні атеросклерозу, а також у виникненні рестенозу після ангіопластики або коронарного шунтування. Посилення агрегації, адгезія тромбоцитів і лейкоцитів на стінці судини при дисфункції ендотелію, а також посилена міграція моноцитів до внутрішньої оболонки стимулюють вивільнення факторів росту, які, своєю чергою, можуть викликати проліферацію гладеньком'язових клітин у стінці судини. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NESCIO [29] при порівнянні ефективності метопрололу сукцинату та небівололу в зниженні частоти внутрішньостентових рестенозів після перкутанного коронарного втручання показано перевагу небівололу (p=0,014) у профілактиці рестенозів після стентування (термін спостереження 6 міс, n=79). У пацієнтів з ІХС, які приймали подвійну антитромбоцитарну терапію та небіволол, був значно нижчим рівень залишкової АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з початковим її значенням, аніж у пацієнтів групи бісопрололу [13]. Отже, небіволол може бути кращим вибором терапії β-АБ у пацієнтів з ІХС, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, порівняно з іншими β-АБ.

Метаболічні ефекти небівололу. Відомо, що традиційні β-АБ викликають метаболічні порушення і збільшують ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу порівняно з іншими АГП, що підтверджують результати дослідження INVEST [7]. В основі цих ефектів лежить інгібування β_2-АР, які містяться в підшлунковій залозі, печінці і судинах скелетних м'язів. Це інгібування негативно впливає на вивільнення інсуліну, глюконеогенез, глікогеноліз і стимульоване інсуліном поглинання глюкози. Крім того, традиційні β-АБ зумовлюють збільшення маси тіла, що сприяє погіршенню профілю метаболічних ефектів препаратів [3]. Небіволол як високоселективний β_1-адреноблокатор з судинорозширювальними властивостями значною мірою не має цих ефектів і тому нейтрально або навіть сприятливо впливає на метаболічні параметри. Так, застосування небі-

Таблиця 1

Застосування β-АБ з вазодилатаційними властивостями в лікуванні пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу (згідно з настановами Американської асоціації кардіологів 2020 року)

Ведення пацієнтів зі стабільною стенокардією	
Медикаментозна терапія	
Основний проблемний аспект: антиангінальні лікарські засоби не сприяють зниженню захворюваності та смертності в пацієнтів зі стабільною ІХС та мають різну антиангінальну ефективність	
β-АБ	Перевага надається β-АБ з вазодилатаційними властивостями з менш вираженими метаболічними ефектами
БКК	Уникати застосування недигідропіридинових БКК у пацієнтів з дисфункцією ЛШ або разом з β-АБ
Нітрати пролонгованої дії	Тривале застосування може викликати толерантність й ендотеліальну дисфункцію
Ранолазин	Гемодинамічно нейтральний; помірне зниження рівня HbA_{1c}
Реваскуляризація	

БКК – блокатори кальцієвих каналів.

вололу в дозі 5 мг/добу упродовж 3 міс ефективно знижувало АТ і забезпечувало поліпшення більшості метаболічних параметрів, зокрема рівнів глюкози і ліпідів натще, а також знижувало рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{Ic}) [33]. У дослідженні A. Ozyildiz і співавторів [31], в якому порівнювали метаболічні ефекти небівололу та іншого β-АБ 3-го покоління карведилолу, показано, що обидва препарати сприятливо впливають на рівень глюкози в крові, чутливість до інсуліну і рівень загального холестерину.

Відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2020 р. (№ 1128) внесено зміни в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу «Небілет».

Показання: *1. Артеріальна гіпертензія. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. 2. Хронічна серцева недостатність (ХСН). Лікування ХСН легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком понад 70 років. 3. Хронічна ішемічна хвороба серця (ХІХС). Лікування симптоматичної ХІХС.*

Спосіб застосування та дози «Небілету» при ІХС. *Лікування ІХС слід починати з поступового підвищення дози до визначення підтримувальної оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1-2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг небівололу до 2,5 мг небівололу один раз на добу, потім до 5 мг один раз на добу, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. Дані для особливих груп хворих стосуються пацієнтів як із ХСН, так із ХІХС.*

У лікуванні пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу перевагу надають β-АБ з вазодилатаційними властивостями *(табл. 1)* [2].

Значна частина хворих (до 70 %), яким проводять коронарографію через стенокардію й ознаки ішемії міокарда, не мають обструкції КА, але мають виражену ішемію – необструктивну коронарну хворобу [22].

Експертний консенсус 2021 року [25] щодо ішемії при необструктивних ураженнях коронарних артерій обґрунтовує медикаментозну терапію та рекомендує саме небіволол, з-поміж β-АБ, для лікування мікросудинної стенокардії [Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries (INOCA): Coronary Microvascular dysfunction (CMD)/ Vasospastic angina (VSA)] *(табл. 2)*.

У контексті лікування АГ у поєднанні з ЦД дуже цікаві дані експериментальних досліджень [18], які продемонстрували позитивний вплив небівололу на молекулярні механізми, відповідальні за гіперреактивність ниркових артерій. Показано також здатність препарату викликати як ендотелійзалежну, так й ендотелійнезалежну релаксацію судин нирок на тлі чіткого гіпоглікемічного ефекту.

Одним із ускладнень системної АГ є ХСН. Систолічна дисфункція ЛШ у хворих на АГ частіше пов'язана з перенесеним інфарктом міокарда, рідше є проявом декомпенсації гіпертензивного серця. Порушення діастолічної функції міокарда ЛШ виявляються вже на ранніх етапах формування гіпертензивного серця та, ймовірно, є найчастішою причиною розвитку СН у хворих на АГ. При діастолічній формі СН скорочувальна здатність міокарда ЛШ збережена, проте внаслідок пору-

Таблиця 2

Медикаментозна терапія пацієнтів з необструктивним ураженням коронарних артерій

Діагноз	Лікування	Механізм дії
Мікросудинна стенокардія	β-АБ (небіволол 2,5–10 мг/добу)	↓ споживання кисню міокардом Антиоксидантні властивості
	БКК (амлодипін 10 мг/добу)	Релаксація гладеньком'язових клітин ↓ споживання кисню міокардом
	Ранолазин (375–750 мг двічі на добу; у США – 500–1000 мг двічі на добу)	Поліпшення індексу резерву мікросудинної перфузії в пацієнтів з мікросудинною стенокардією і зниженим резервом вінцевого кровоплину
	Триметазидин (35 мг двічі на добу)	Підвищення толерантності клітин до ішемії внаслідок підтримання клітинного гомеостазу
	ІАПФ (раміприл 2,5–10 мг), БРА	Поліпшення резерву вінцевого кровоплину ↓ навантаження на міокард Можуть впливати на зворотність ремоделювання малих судин
Вазоспастична стенокардія	БКК (амлодипін 10 мг, або верапаміл SR 240 мг або дилтіазем SR 90 мг двічі на добу, або 120–360 мг однократно або з поділом на частини)	↓ спонтанного або індукованого спазму вінцевих судин через релаксацію гладеньком'язових клітин ↓ потреби міокарда в кисні
	Нітрати (ізосорбіду мононітрат XL 30 мг)	↓ спонтанного або індукованого спазму вінцевих судин за рахунок релаксації гладеньком'язових клітин ↓ потреби міокарда в кисні
	Нікорандил (10–20 мг двічі на добу)	Активація калієвих каналів з релаксацією гладеньком'язових клітин
	Статини (розувастатин 10–20 мг)	Поліпшення функції ендотелію КА

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

шення процесів реполяризації міокарда знижується наповнення ЛШ у діастолу, що призводить до зменшення ударного об'єму серця. Зниження ударного об'єму серця, своєю чергою, є ключовим моментом, що запускає ланцюг нейрогуморальних механізмів, які є підґрунтям клінічної маніфестації СН. Донедавна позитивний вплив β-АБ на прогноз у хворих із СН вважали доведеним лише у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ. Наразі завершено понад 20 плацебоконтрольованих досліджень ефективності та безпеки β-АБ у лікуванні хворих із СН на тлі систолічної дисфункції ЛШ (як ішемічного, так і неішемічного генезу). Результати досліджень показали, що карведилол (COPERNICUS) та бісопролол (CIBIS II) можна успішно застосовувати для лікування хворих із систолічною дисфункцією ЛШ та СН. Подібні дані були отримані щодо ретардної форми метопрололу (MERIT-HF). За даними дослідження ENECA, терапія небівололом у пацієнтів з ХСН і фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ) менше як 35 % значно поліпшувала скорочувальну функцію ЛШ порівняно з початковими величинами на 35,7 %, тоді як у групі плацебо – на 19 % [11]. Отже, доцільно призначати β-АБ при систолічній дисфункції ЛШ.

Донедавна залишалося незрозумілим питання доцільності призначення β-АБ пацієнтам старших вікових груп, а також, чи має значення ФВ ЛШ для призначення цих препаратів. Велике багатоцентрове завершене дослідження SENIORS продемонструвало сприятливий вплив небівололу на прогноз у хворих із СН за наявності збереженої ФВ ЛШ [14]. Головною кінцевою точкою в цьому дослідженні було зниження загальної смертності та/або частоти кардіоваскулярних госпіталізацій. Окремо вивчали показники загальної і серцево-судинної смертності, а також вплив небівололу на зниження ризику раптової коронарної смерті. У дослідженні взяли участь 2128 хворих віком ≥ 70 років з діагнозом СН I–IV ФК за NYHA: ФВ ≤ 35 %. Середній вік становив 72,6 року. Зменшення ризику будь-якого летального результату у хворих похилого і старечого віку становило 14 %. Також було продемонстроване статистично значуще зниження (на 38 %) загальної смертності

у групі хворих із ФВ ≤ 35 %. Варто відзначити, що у згаданих дослідженнях, в яких вивчали β-АБ у лікуванні пацієнтів із СН, зниження загальної смертності становило 34 %, тоді як хворі в середньому були на 10 років молодшими. На підставі цих даних сьогодні небіволол розглядають як високоефективний препарат у лікуванні всіх вікових груп пацієнтів із СН. У хворих із ФВ > 35 % головний показник – зниження загальної смертності та госпіталізацій – зменшився на 18 %. Аналіз усіх вивчених ішемічних подій у пацієнтів із СН, що розвинулася внаслідок ІХС, у дослідженні SENIORS, які отримували небіволол або плацебо, показав, що небіволол значуще знижує на 34 % кількість ішемічних подій у пацієнтів з ХСН.

Оскільки оксид азоту є важливим медіатором вазодилатації, його дефіцит відіграє провідну роль у процесах розвитку АГ, порушення тонусу артерій, зниження коронарного резерву, гіпертрофії ЛШ. Саме завдяки стимуляції синтезу NO небіволол не лише ефективно контролює АТ, а й сприятливо впливає на частоту виникнення серйозних подій, зокрема на загальну та серцево-судинну смертність, що було переконливо доведено у дослідженні SENIORS в пацієнтів з ХСН. Украй важливо, що це дослідження було виконано у пацієнтів похилого віку – середній вік становив 76 років – і відповідав середньому віку пацієнтів із ХСН у популяції. Це перше і наразі єдине дослідження, в якому окремо вивчали вплив β-АБ на прогноз ХСН за збереженої систолічної функції ЛШ.

Нефропротекторна дія небівололу. Раннє виявлення вторинних захворювань відіграє визначальну роль у прогнозі пацієнтів з АГ [27]. B. Williams і співавтори (2018) описують системну АГ як другу причину хронічної хвороби нирок (ХХН), а діабетичну нефропатію як першу [37]. Це відбувається тому, що під час гіпертонічного стану збільшується нирковий кровоплин, що стимулює вироблення активних форм кисню в артеріолах, клубочкових клітинах. Ці зміни підвищують судинний опір і зменшують вивільнення NO. Сукупність цих факторів зумовлює початок ураження судин нирок [27]. При поєднанні системної АГ з гіперглікемією збільшується генерація активних форм кисню, що призводить до виникнення запальних процесів, погіршання синтезу білка та розвитку фіброзу [39]. Якщо ці пошкодження зберігаються, функція нирок прогресивно знижується аж до тяжкої ниркової недостатності. Надзвичайно важливо контролювати АТ у пацієнтів з АГ разом із призначенням ліків для запобігання пошкодженню нирок [38]. У літературі наявні дані щодо вивчення дії небівололу при різних захворюваннях нирок, але є сумніви щодо його захисного ефекту для нирок. Для цього досліджували вплив небівололу на захворювання нирок й оцінювали його можливу ренопротекторну дію на експериментальних моделях на тваринах або за участю людей. За отриманими результатами можна стверджувати, що лікування небівололом можна застосовувати для запобігання погіршанню або виникненню ниркових захворювань у пацієнтів з легкими/помірними змінами ниркових маркерів (протеїнурія, мікроальбумінурія, сечовина в плазмі крові або сечі, креатинін у плазмі крові та сечі) і наявністю системної АГ. Цей блокатор β-АР має диференційований вплив порівняно з іншими препаратами зазначеного класу, особливо в пацієнтів із системною АГ у поєднанні з ЦД, оскільки він не впливає негативно на метаболізм. Водночас не було показано, що небіволол має нефропротекторну дію при тяжкій формі ХХН, а також у пацієнтів похилого віку з нирковою недостатністю. Тому стадія захворювання нирок, вік пацієнтів та інші захворювання – серцеві або метаболічні – безпосередньо можуть впливати на захисні властивості цього препарату [12].

Переносимість небівололу. Небіволол характеризується відмінною переносимістю і слабкою виразністю побічних ефектів, з яких найпоширенішими є головний біль, підвищена стомлюваність, парастезії та запаморочення [4]. У разі використання високих доз препарату спектр побічних ефектів може розширитися за рахунок брадикардії, атріовентрикулярної блокади і синдрому Рейно, однак частота цих явищ істотно нижча, ніж при використанні β-АБ 1-го й 2-го поколінь. Через низьку спорідненість до β_2-АР у небівололу практично немає таких побічних ефектів, як бронхоспазм, медикаментозна астма і метаболічні порушення. До рідкісних побічних ефектів належить і дія на ЦНС, пов'язана зі здатністю препарату проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Загалом небіволол має сприятливіший профіль побічних ефектів порівняно з іншими β-АБ та АГП [34]. Одним із характерних для β-АБ побічних ефектів є підвищена стомлюваність під час фізичних навантажень. A. Velasco і співавтори [35] показали, що небіволол, на відміну від метопрололу, не порушує, прекапілярну вазодилатацію в скелетних м'язах під час фізичних навантажень. Автори припустили, що саме це є причиною меншої стомлюваності і кращої переносимості фізичних навантажень під час терапії небівололом.

Наявна інформація – новий консенсус Європейського товариства кардіологів щодо АГ та еректильної дисфункції (2020) – вказує на різноспрямований вплив АГП на еректильну функцію: діуретики та β-АБ мають найгірший профіль, а блокатори рецепторів ангіотензину і небіволол – найкращий. Небіволол, підвищуючи доступність

NO, зменшує вираженість еректильної дисфункції в чоловіків з АГ. Застосування небівололу було пов'язане зі зниженням загальної поширеності еректильної дисфункції на 2,09 % [24]. При цьому частота еректильної дисфункції становила 7,1 % у групі метопрололу і тільки 1,61 % – у групі небівололу. Крім безпечності й доброї переносимості, небіволол демонструє нейтральну дію на якість життя в пацієнтів з АГ. Мало того, перераховані вище ефекти небівололу здатні підвищити знижену якість життя, що потенційно сприяє збільшенню комплаєнтності пацієнтів. Ця можливість підтверджується результатами дослідження SENIORS [14], в якому частота дострокового припинення прийому небівололу становить 27 % порівняно з 25 % у групі плацебо. Загальні показники якості життя в учасників цього дослідження були порівнянними в групах небівололу і лозартану, при цьому зниження діастолічного АТ було більш вираженим у групі небівололу.

ВИСНОВКИ

Підбиваючи підсумки, слід відзначити, що метою останніх клінічних досліджень небівололу було порівняння ефективності, безпечності та переносимості препарату з параметрами традиційних β-адреноблокаторів, а також докладніше вивчення специфічних властивостей небівололу. Небіволол є β-адреноблокатором 3-го покоління, який використовується для лікування серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії і має унікальні характеристики, що забезпечують йому низку переваг перед традиційними β-адреноблокаторами. В пацієнтів з ішемічною хворобою серця препарат демонструє антиангінальну й антиішемічну дії, знижує частоту рецидивів після виконання операцій на коронарних артеріях. У лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу перевагу надають β-адреноблокаторам з вазодилатаційними властивостями. Небіволол обирають серед наявних β-адреноблокаторів для лікування мікросудинної стенокардії при необструктивних ураженнях коронарних артерій. Застосування небівололу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією характеризується, крім антигіпертензивного ефекту, сприятливим впливом на функцію ендотелію, метаболічний профіль, центральну гемодинаміку, якість життя пацієнтів, а також сприятливішим профілем побічних ефектів. Загалом очевидно, що небіволол має низку переваг перед β-адреноблокаторами 1-го і 2-го поколінь. Небіволол належить до високоселективних метаболічно нейтральних β-адреноблокаторів з вазодилатаційними властивостями та мінімальним впливом на бронхіальну прохідність.

Конфлікту інтересів немає.
Участь авторів: збір матеріалу, написання статті – Г.С., Т.М., Л.А.; редагування – Г.С.

Література

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Review. *Circulation* 2019;140:e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
2. Arnold S, Bratt D, Barsness G, Beatty A, Deedwania P, Inzucchi S, Kosiborod M, Lieter L, Lipska K, Newman J, Welty F, on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes melitus. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e779-e806. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678.
3. Bakris G, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Messerli F, Phillips R, Raskin P, Wright J, Oakes R, Lukas M, Anderson K, Bell D. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes melitus and hypertension: a randomized controlled trail. *JAMA* 2004;292:2227-36. doi:10.1001/jama.292.18.2227.
4. Bhosale V, Inamdar S, Karande V, Burute S, Murthy M, Ghatak A. Beneficial effects of nebivolol in comparison with atenolol on safety and tolerability in essential hypertension. *J Clin Diagn Res* 2014;8:Hc01-04. doi:10.7860/JCDR/2014/7728.4419. Epub 2014 Jun 20.
5. Cannavo A, Koch W. Targeting ß$_3$-Adrenergic receptors in the heart: selective agonism and ß-blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;69:71-8. doi:10.1097/FJC.0000000000000444.
6. Che Q, Schreiber M, Rafey M. Beta-blockers for hypertension: are they going out of style? *Cleve Clin J Med* 2009;76:533-42. doi:10.3949/ccj.m.76a.09.030.
7. Copper-Deffoff R, Cohen J, Bakris G, Messerli F, Erdine S, Hewkin A, Kupfer S, Pepine C. Predictiors of development of diabetes mellitusin patients with coronary artery disease taking antyhypertensive medications (findings from International VErapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Am J Cardiol* 2006;98:890-4. doi:10.1016/j.amjcard.2006.04.030.
8. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caul-

field M, Collins R, Kjieldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Am (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.

9. De Nigris F, Mancini F, Balestrieri M, Byrns R, Fiorito C, Williams-Ignarro S, Palagiano A, Crimi E, Ignarro L, Napoli C. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol – bed rabbits. *Nitric Oxid* 2008;14:57-64. doi:10.1016/j.niox.2008.03.004.
10. DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res* 2010;106:436-46. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.208041.
11. Edes J, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in eldery patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:631-9. doi:10.1016/j.ejheart.2004.10.015.
12. Encinas J, Peiro C, Perez M, Raimundo J, Gois K, Peres M, Draghi P, Arcia C, Simões D, Murad N, Alves B, Fonseca F, Veiga G. Does nebivolol have renoprotective action in patients with chronic kidney disease conditions? An integrative review. *Eur J Pharmacol* 2021;905:174-80. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174180.
13. Ignjatovic V, Pavlovic S, Miloradovic V, Andjelkovic N, Davidovic G, Djurdjevic P, Stolic R, Iric-Cupic V, Simic I, Petrovic N, Smiljanic Z, Zdravkovic V, Simovic S, Jovanovic D, Nesic J. Influence of Different ß-Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21:44-52. doi:10.1177/1074248415581175.
14. Flather M, Shibata M, Coats A, Veldhuisen D, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker S, Thompson S, Poole-Wilson P. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25. doi:10.1093/eurheartj/ehi115.
15. Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. *Drugs* 2015;75:1349-71. doi:10.1007/s40265-015-0435-5.
16. Frishman W. Beta-adrenergic receptor blockers in hypertension: alive and weil. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59:247-52. doi:10.1016/j.pcad.2016.10.005.
17. 17. Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the impotence of a vasodilatory action. *Drugs* 2008;68:579-90. doi:10.2165/00003495-200868050-00002.
18. Georgescu A, Popov D, Dragan E, Dragomir E, Badila E. Protective effects of nebivolol and reversal of endothelial dysfunction in diabetes associated with hypertension. *Eur J Pharmacol* 2007;10:149-58. doi:10.1016/j.ejphar.2007.05.031.
19. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:85. doi: 10.1007/s11906-015-0596-3.
20. Grassi G, Trevano F, Facchini A, Toutouzas T, Chanu B, Mancia G. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: Result of adouble-blind randomized multicentre trial. *Blood Press* 2003;12:35-40. doi.org/10.1080/08038020310023271.
21. Gray CL, Ndefo UA. Nebivolol: a new antihypertensive agent. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1125-1133. doi: 10.2146/ajhp070459.
22. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks D, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evoluation and Diagnosis of chest pain: A Report of The American College of Cardiology/American Heart Association joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;144:e368-e454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.
23. Gupta S, Wright H. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilatation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008;26:189-202. doi:10.1111/j.1755-5922.2008.00054x.
24. Gur O, Gurkan S, Yumun G, Tuker P. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017;23:91-5. doi:10.5761/atcs.oa.16-00242.
25. Kunadian V, Chieffo A, Camici P, Berry C, Escaned J, Maas A, Prescott E, Karam N, Appelman Y, Fraccaro C, Buchanan G, Manzo-Silberman S, Al-Lamee R, Regar E, Lansky A, Abbott D, Badimon L, Duncker D, Mehran R, Capodanno D, Baumbach A. 2021 An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention* 2021;16:1049-69. doi:10.4244/EIJY20M07_01.
26. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53. doi:10.1016/S0140-6736(05)67573-3.
27. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield M, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen S, Kiowski W, Mallion J, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen M, Rahn K, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder R, Struijker-Boudier H, Zwieten P, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European society of hypertension task force document. *Blood Pres* 2009;18:308-47. doi:10.3109/08037050903450468.
28. Mann S. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:54-65. doi: 10.1016/j.jash.2016.11.007.
29. Michels R, Kresznai K, Makel W. Nebivolol ingibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percu-

taneous coronary arteri intervention. Results of the NESCIO Study, a randomized, double blind trail. *Eur Rev Med Pharmac Sci* 2011;15:264-9. PMID:22195358.
30. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-23. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
31. Ozyildiz A, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. Effects of Carvedilol Compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;22:65-70. doi:10.1177/1074248416644987.
32. Polonia J, Bartosa L, Silva J, Bertopurini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with beta-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blocker. *Blood Press Monnit* 2010;15:235-9. doi:10.1097/MBP.0b013e32833c8a64.
33. Schmidt A, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabets mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 2007;27:841-9. doi:10.2165/00044011-200727120-00006.
34. Van Bortel L, Fici F, Mascagni F. Efficaci and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: metaanalysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:35-44. doi:10.2165/00129784-200808010-00005.
35. Velasco A, Solow E, Price A, Wang Z, Arbique D, Arbique G, Adams-Huet B, Schwedhelm E, Lindner J, Vongpatanasin W. Differential effects of nebivolol vs metoprolol on microvascular function in hypertensive humans. *Am J Physiol Heart Cir Physiol* 2016;311:H118-H124. doi:10.1152/ajpheart.00237.2016.
36. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoreceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. Curr Vasc Pharmac 2012;10:378-90. doi:10.2174/157016112799959323.
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip G, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
38. Quang T, Rozec B, Audigane L, Dauthier C. Investigation of the different adrenoceptor targets of nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 2009;156:601-8. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00074.x.
39. Zhang J, Lin J, Qin X. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy. *Rev Assos Med Bras* 2018;64:85-92. doi: 10.1590/1806-9282.6401.85.
40. Zhano Y, Vanhoutte P, Leung S. Vascular nitric oxide: Beyond Enos. *J Pharmacol Sci* 2015;120:83-94. doi:10.1016/j.jphs.2015.09.002.

Nebivolol as a beta-blocker with vasodilating properties: achievements and prospects

G.M. Solovyan, T.V. Mikhalieva, L.O. Androsova

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

A literature review deals with the clinical use of nebivol as a beta-blocker (BB) with vasodilating properties. The principal pharmacological properties and characteristics of the drug, its cardioselectivity and mechanisms of vasodilation are presented. The special place of nebivolol in the treatment of essential arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD) and heart failure (HF) is outlined. The drug does not possess a diabetogenic activity with a long-term use, and impacts favourably on the parameters of lipid and carbohydrate metabolism. In CHD patients, nebivolol demonstrates the antianginal and antiischemic activities, and reduces the frequency of angina recurrence after coronary artery interventions. The drug is well tolerated and characterized by a high effectiveness with respect to the reduction of mortality rates in patients with chronic HF over 70 years of age, regardless of the left ventricular ejection fraction. Vasodilating BB are preferred in the treatment of CHD patients with type 2 diabetes. In case of non-obstructive coronary lesions, nebivolol is chosen among existing BBs for the treatment of microvascular angina. The use of nebivolol in AH patients, in addition to the antihypertensive effect, is characterized by a favorable impact on the function of endothelium, the metabolic profile, central hemodynamics, health-related quality of life of patients, as well as more favorable profile of side effects.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure, nitric oxide, nebivolol.

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).

2. Стаття (українською або англійською 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*. Перевага в публікації надається статтям англійською мовою

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 повідомляє 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 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 двома мовами (українською, англійською), 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 зазначати **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.). Джерела, які в основному списку подаються латиницею, повторюються в списку References, але розділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

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

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

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 CBE)

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

Для статей латиницею:

References (згідно зі стандартом CBE)

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):1037-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

Для монографій кирилицею:

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

Жарінов О.Й., Куць В.О. Фібриляція і тріпотіння передсердь. Київ: Четверта хвиля, 2022. 248 с.

Список 2 – References (згідно зі стандартом CBE)

Zharinov OI, Kuts VO. Atrial fibrillation and flutter. Kyiv: Chetverta hvylia, 2022. 248 p. (in Ukr.).

* Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ 8302:2015, другий – згідно зі стандартом CBE. Списки літератури латиницею публікуються на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).