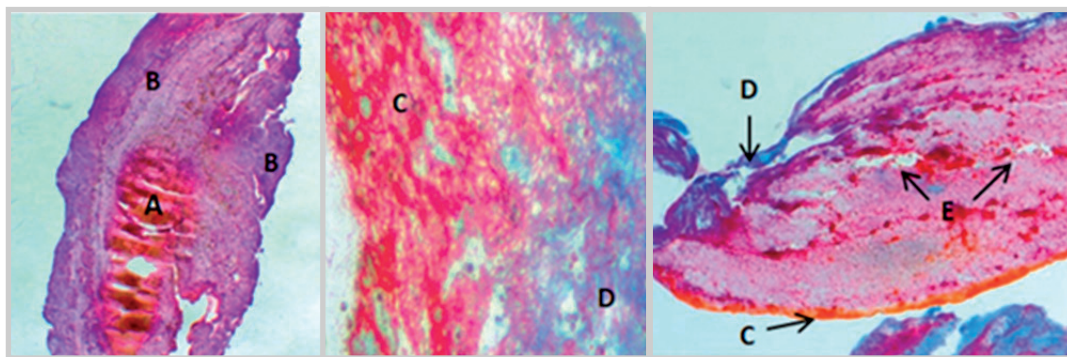


Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

- **Фактори формування та змін перебігу фібриляції передсердь після перенесеної інфекції COVID-19**
Development of atrial fibrillation and changes in its course after an infection COVID-19
- **Захворюваність на COVID-19 та її вплив на смертність у хворих з легеневою гіпертензією**
COVID-19 morbidity and its influence on death rate in patients with pulmonary hypertension
- **Проблема госпітальних тромбозів коронарних артерій у пацієнтів із COVID-19**
The problem of inpatient thrombosis of coronary arteries in patients with COVID-19



Інтракоронарний тромб: А - аглютиновані еритроцити; В - фібрин; С - «свіжий» фібрин;
D - «старий» фібрин; Е - реканалізація тромбу





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
3-4 2023



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2023

Джардінс®
(емпагліфлозин)

ДОЛАЙТЕ СЕРЦЕВУ
НЕДОСТАТНІСТЬ,
ЯК НІКОЛИ РАНІШЕ

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 БЕЗПЕЧНО¹

1 таблетка 10 мг
1 раз на добу

Без титрування
доз[§]

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 зФВВ (клас II, III або IV за класифікацією NYHA) і зниженою фракцією викиду (ФВЛШ $\leq 40\%$).
§ 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®, листопад 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 емпагліфлозин 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 м²) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² 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-ingenelheim.com.

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



ОСНОВА СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

СТИСЛА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТИ.

Склад: ампл.: діюча речовина: торасемід; 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасемід 20 мг; таб.: діюча речовина: торасемід; 1 таблетка містить торасемід 5 мг або 10 мг. **Лікарська форма:** ампл.: розчин для ін'єкцій; таб.: таблетки. **Фармакотерапевтична група:** Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики. Код АТХ С03С А04. **Показання:** ампл.: лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу, наприклад, у випадку набряку легень внаслідок гострої серцевої недостатності; таб. 5 мг: есенціальна гіпертензія, лікування і профілактика рецидивів набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю; таб. 10 мг: лікування і профілактика рецидивів набряків та/або випотів, 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 сечовивідання (наприклад, внаслідок гіпертрофії передміхурової залози), період годування груддю. **Спосіб застосування та дози:** ампл.: розчин для ін'єкцій вводить внутрішньовенно, **дорослим:** при набряках та/або випотах, 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 короточасну (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, що дозу можна повторити з інтервалом 30 хвилин, забороноюється перевищувати 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 очікують подальшого зниження артеріального тиску, при набряках та/або випотах, 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 добу 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 випотах, 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 добу 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:** ампл.: з боку **кровоотвірної системи:** гемоконцентрація, еритроцитопенія, еритроцитопенія та/або лейкоцитопенія; з боку **імунної системи:** алергічні реакції, при внутрішньовенному застосуванні можуть спостерігатися гострі, потенційно небезпечні для життя реакції гіперчутливості (анафілактоїдний шок), що потребують негайної медичної допомоги; **метаболічні розлади та порушення трофіки:** посилення метаболічного алкалозу, гіперлікемія, гіпокаліємія (при супутній дієті з низьким вмістом калію, при блованні, діарей, після надмірного застосування прониосних засобів, а також у пацієнтів із хронічною дисфункцією печінки). Залежно від дозування і тривалості лікування можливі порушення водно-електролітного балансу, наприклад, гіповолемія, 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/зникнення слуху; з боку **серця:** ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда; з боку **судинної системи:** тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, розлади трофіки, посилення метаболічного алкалозу, гіперлікемія, гіпокаліємія при супутній дієті з низьким вмістом калію, при блованні, діарей, після надмірного застосування послабляювальних 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 **рівнової системи:** розлади травлення, наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, бловання, діарей, запор, особливо на початку лікування, керостомія, панкреатит; з боку **гепатобілярної системи:** підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутамілтрансферази) у крові; з боку **шкри і підшкірно-жирової клітковини:** алергічні шкірні реакції, наприклад, свербіж, екзантема, реакції фотосенсибілізації, тяжкі шкірні реакції; з боку **ніркової системи:** алергічні шкірні реакції; з боку опоро-рухового апарату та сполучної тканини: спазми м'язів, особливо на початку лікування; з боку **нірок та сечовідних шляхів:** у хворих із розладами сечовивідання, наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози, підвищене утворення сечі може призвести до її затримки та надмірного розтягнення сечового міхура; загальні прояви: втомиловість, слабкість, особливо на початку лікування, дані **лабораторних досліджень:** підвищення концентрації сечової кислоти та ліпідів (тригліцериди, холестерин) у крові, підвищення концентрації сечовини і креатиніну у крові; **таб.:** з боку **системи крові та кровоотвірної системи:** згущення крові, зниження числа тромбоцитів, еритроцитів та/або лейкоцитів; з боку **імунної системи:** алергічні реакції, етатолічні розлади та порушення трофіки, посилення метаболічного алкалозу, гіперлікемія, гіпокаліємія при супутній дієті з низьким вмістом калію, при блованні, діарей, після надмірного застосування послабляювальних 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 **рівнової системи:** розлади травлення, наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, бловання, діарей, запор, особливо на початку лікування, керостомія, панкреатит; з боку **гепатобілярної системи:** підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутаміл-транспептидази) у крові; з боку **шкри і підшкірно-жирової клітковини:** алергічні шкірні реакції, наприклад, свербіж, екзантема, реакції фотосенсибілізації, тяжкі шкірні реакції; з боку опоро-рухового апарату та сполучної тканини: спазми м'язів, особливо на початку лікування; з боку **нірок та сечовідних шляхів:** у хворих із розладами сечовивідання, наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози, підвищене утворення сечі може призвести до її затримки та надмірного розтягнення сечового міхура; загальні прояви: втомиловість, слабкість, особливо на початку лікування, дані **лабораторних досліджень:** підвищення концентрації сечової кислоти та ліпідів (тригліцериди, холестерин) у крові, підвищення концентрації сечовини і креатиніну у крові. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Термін придатності:** ампл.: 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.**



ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ
З ГКС
ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ
СМЕРТІ
ПІД ВПЛИВОМ
БРИЛІНТИ
МАЄ
ЗНАЧЕННЯ



 **Брилінта**
тикагрелор

**Розширює межі можливостей
антитромбоцитарної терапії при ГКС**

ГКС – гострий коронарний синдром.

* У дослідженні PLATO аналіз вторинної кінцевої точки продемонстрував, що Брилінта знижує відносний ризик серцево-судинної смерті на 21% (абсолютне зниження ризику на 1,1%) у порівнянні з клопідогрелем через 12 місяців терапії (p=0,001) (Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057).

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 60 мг. Фармакотерапевтична група: Антитромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодомом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати з разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг двічі на добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 місяців за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг двічі на добу. Для пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій лікування можна починати без перерви – як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату (АДФ), яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки препарату Брилінта при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 години після застосування останньої дози іншого антитромбоцитарного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води і випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СНЗ або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Ресстраційне посвідчення №** UA/12164/01/02. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України №273 від 10.02.2023, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 90 мг. Фармакотерапевтична група: Антитромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодомом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати із разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг 2 р/добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 міс. за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг 2 р/добу. Лікування пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій можна починати без перерви як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату, яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки застосування тикагрелору при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 год. після застосування останньої дози іншого антитромбоцитарного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води і випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СНЗ або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 1 блистеру або 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Ресстраційне посвідчення №** UA/12164/01/01. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України №273 від 10.02.2023, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Ця інформація для лікарів. Призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, рекомендованих для медичних установ та спеціалісти охорони здоров'я. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів фізичної компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального до фармакогляда) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contact2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contact2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.

© AstraZeneca 2017-2021

За повною інформацією звертайтесь до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: +38 (044) 391 52 82.

AstraZeneca 



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:

М. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

Реєстраційне свідоцтво

Серія KB № 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:

03039, м. Київ, вул. Володимирська, 57

а/с 59, м. Київ, 03189

E-mail: 4hvyliа@gmail.com

Тел.: (44) 221-13-82

E-mail: 4w@4w.com.ua

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Випусковий редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підготовлено до публікації 14.09.2023 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Предиктори утримання синусового ритму в пацієнтів із пізньою персистентною фібриляцією передсердь після електричної кардіоверсії під час 6-місячного проспективного спостереження

Я.В. Скибчик, О.Й. Жарінов

7 Predictors of sinus rhythm maintenance in patients with late persistent atrial fibrillation at 6-months follow-up after direct current cardioversion

Ya.V. Skybchyk, O.J. Zharinov

Демографічні й антропометричні фактори формування та змін перебігу фібриляції передсердь після перенесеної інфекції COVID-19

О.С. Сичов, О.В. Сташишена

20 Development of atrial fibrillation and changes in its course after an infection COVID-19 depending on age, gender and anthropometric characteristics

O.S. Sychov, O.V. Stasyshena

COVID-19 / COVID-19

Захворюваність на COVID-19 та її вплив на смертність у хворих з легеневою артеріальною гіпертензією та хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією

Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.А. Боцюк, О.Л. Рековець

29 COVID-19 morbidity and its influence on death rate in patients with pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko, O.O. Torbas, Yu.A. Botsiuk, O.L. Rekovets

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Стимуляційно-індукована кардіоміопатія в пацієнтів із постійною правощлуночковою стимуляцією та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка: характеристика, методи лікування та профілактика

Є.О. Перепека, М.М. Сичик, О.М. Трембовецька, В.В. Лазоришинець

38 Pacing-induced cardiomyopathy in patients with permanent right ventricular pacing and preserved left ventricle systolic function: characteristics, methods of treatment and prevention

E.O. Perepeka, M.M. Sychyk, O.M. Trembovetska, V.V. Lazoryshynets

Випадок із практики / Case report

Проблема госпітальних тромбозів коронарних артерій у пацієнтів із COVID-19 на тлі інтенсивної антитромботичної терапії

Д.І. Беш, М.Ю. Соколов, Д.Д. Зербіно, О.І. Бойко

48 The problem of inpatient thrombosis of coronary arteries in patients with COVID-19 on the background of intensive antithrombotic therapy

D.I. Besh, M.Yu. Sokolov, D.D. Zerbino, O.I. Boyko

Огляди / Reviews

Подовження інтервалу QT як значуще кардіоваскулярне ускладнення під час системного лікування хворих на рак

С.М. Кожухов, С.І. Деяк, О.Є. Базика, Н.В. Довганич, О.А. Яринкіна, Н.В. Тхор

56 QT prolongation as a significant cardiovascular complication in cancer therapy

S.M. Kozhukhov, S.I. Deyak, O.Ye. Bazyka, N.V. Dovganych, O.A. Yarynkina, N.V. Tkhor

Клінічний та фармакологічний менеджмент гіпертонічної хвороби в осіб старших вікових груп

О.М. Ковальова

66 Clinical and pharmacological management of hypertension in older patients

O.M. Kovalyova

Ювілеї / Jubilees

Іван Петрович Катеренчук
(до 75-річчя від дня народження)

73 Ivan Petrovych Katerenchuk
(to the 75th anniversary)

Постаті / Personality

Справа, більша за життя
До 100-річчя від дня народження
професора Миколи Кузьмича Фуркала
Підготував М.І. Лутай

75 The case is larger than life
To the 100th anniversary of the birth
of Professor Mykola Kuzmych Furkalo
Prepared by M.I. Lutai

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.



УДК 616.12-0093+616.12-008.318-073.97-036
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.719>

Предиктори утримання синусового ритму в пацієнтів із пізньою персистентною фібриляцією передсердь після електричної кардіоверсії під час 6-місячного проспективного спостереження

Я.В. Скибчик^{1, 2}, О.Й. Жарінов²

¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Мета роботи – визначити предиктори утримання синусового ритму (СР) в пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь (ФП) і тривалістю її епізоду ≥ 90 днів при 6-місячному проспективному спостереженні після планової електричної кардіоверсії (ЕКВ).

Матеріали і методи. В одноцентровому когортному дослідженні проаналізували дані клінічно-інструментального обстеження 59 пацієнтів з персистентною формою ФП і тривалістю її епізоду ≥ 90 днів (до 12 місяців), в яких СР відновили шляхом планової ЕКВ. Залежно від утримання СР упродовж наступних 6 місяців пацієнтів поділили на дві групи: 32 (54 %) пацієнти зі збереженням СР (Γ_1) і 27 (46 %) пацієнтів, в яких утримати СР не вдалося (Γ_2).

Результати та обговорення. Γ_2 , порівняно з Γ_1 , демонструвала тяжчий перебіг серцевої недостатності (частота виявлення стадії С – 74 % і 44 % відповідно [$p=0,019$]). За даними трансторакальної ехокардіографії (ТТЕ), Γ_1 , на відміну від Γ_2 , характеризувалася кращими початковими структурними показниками лівих відділів серця, зокрема діаметра лівого передсердя (ЛП), кінцевих діастолічного і систолічного об'ємів лівого шлуночка (ЛШ), ліпшою систолічною функцією ЛШ (за показником фракції викиду (ФВ) ЛШ), а також переважанням випадків відсутньої чи незначної легеневої гіпертензії (ЛГ). За даними трансезофагальної ехокардіографії, у групі Γ_2 частіше виявляли феномен спонтанного (ехо)контрастування, а також випадки зниження швидкості вигнання крові з вушка лівого передсердя (ШВК ВЛП) ≤ 40 см/с, порівняно з Γ_1 . Незалежними предикторами утримання СР при 6-місячному спостереженні після ЕКВ виявилися такі: вища ФВ ЛШ (відношення шансів (ВШ) 1,07 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,01–1,13); $p=0,021$); ШВК ВЛП > 40 см/с (ВШ 4,33; 95 % ДІ 1,06–17,78; $p=0,042$), а також менш виражена ЛГ (ВШ 0,24; 95% ДІ 0,06–0,93; $p=0,038$). Дані ТТЕ у Γ_1 , отримані через 6 місяців після ЕКВ, свідчили про поліпшення структурних показників обох передсердь (зменшення діаметра ЛП, об'ємів ЛП і правого передсердя та їхніх індексів). Утім у Γ_2 відзначено погіршення систолічної функції ЛШ (збільшення кінцевого систолічного об'єму та зниження ФВ ЛШ), – на відміну від Γ_1 . До того ж пацієнти Γ_2 порівняно з Γ_1 на етапі 6-місячного спостереження демонстрували тяжчий ступінь вираження ЛГ, а також регургітації на мітральному і трикуспідальному клапанах.

Висновки. Незалежними предикторами утримання СР при 6-місячному спостереженні після планової ЕКВ в пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю епізоду аритмії ≥ 90 днів виявилися краща систолічна функція ЛШ, ШВК ВЛП > 40 см/с, а також менш виражена ЛГ. Утримання СР упродовж 6 місяців асоціювалося зі зворотним ремоделюванням лівих камер серця і правого передсердя. Навпаки, неутримання СР у динаміці 6-місячного спостереження асоціювалося з погіршенням систолічної функції ЛШ, посиленням ступеня вираження ЛГ та регургітації на атріовентрикулярних клапанах.

Ключові слова: персистентна фібриляція передсердь, тривалі епізоди, електрична кардіоверсія, контроль ритму, міокард, серцева недостатність.

Скибчик Ярослав Васильович, лікар-кардіолог, асистент кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НУОЗ імені П.Л. Шупика
E-mail: Slavik292@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 16 серпня 2023 року

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша тахіаритмія, яка зумовлює значну захворюваність, смертність і зниження якості життя пацієнтів [4, 14]. Однією з ключових дилем у сучасному веденні пацієнтів з ФП є вибір між стратегіями відновлення/збереження синусового ритму (СР) і контролю частоти скорочень шлуночків. З позицій доказової медицини цей аспект переважно вивчали у пацієнтів з персистентною (тривалістю понад 7 діб) ФП, а також частими пароксизмами ФП [8]. На підставі результатів контрольованих досліджень було визначено погляд на стратегію збереження ритму як ту, що має особливі переваги щодо впливу на прогноз і якість життя при ранній (із тривалістю анамнезу до 12 місяців) і симптомній ФП. Утім за відсутності верхньої межі тривалості епізоду ФП дослідження з порівняння стратегій лікування охоплювали не весь спектр пацієнтів з персистентною ФП.

Насамперед бракує доказової бази щодо особливої клінічної форми ФП – відносно малопоширеної «тривало персистентної ФП» [14]. Крім того, у широкому часовому діапазоні персистентної ФП від 7 днів до 12 місяців також можна виділити різні варіанти перебігу аритмії. Зокрема, американські експерти пропонують використовувати термін «рання персистентна ФП» у випадках, коли тривалість епізоду становить понад 7 днів і менше 3 місяців [7], оскільки для цієї підгрупи пацієнтів отримано кращі результати катетерного лікування [16, 20] порівняно з тривалішими епізодами аритмії. Діапазон від 3 до 12 місяців вони позначили як «пізню персистентну ФП», яка може мати суттєві відмінності перебігу аритмії та ведення хворих з огляду на механічне та електричне ремоделювання передсердь [7].

Загалом, ступінь механічного ремоделювання передсердь тісно корелює з тривалістю аритмії [26]. Зниження скорочувальної функції асоціюється з дилатацією передсердь, їхньою подальшою структурною й електричною перебудовою, що, своєю чергою, дедалі зменшує імовірність відновлення та збереження СР [3]. З іншого боку, в сучасній клініці з'явилися додаткові можливості тривалого контролю ритму, насамперед завдяки новим технологіям катетерного лікування [16, 24] і, частково, антиаритмічній терапії [32], що дають шанс на зворотне ремоделювання та покращання функції лівого передсердя (ЛП) [30]. Всі ці аспекти вивчені загалом при персистентній ФП, але доказова база щодо пізньої персистентної ФП є доволі обмеженою.

Мета роботи – визначити предиктори утримання синусового ритму в пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь і тривалістю її епізоду ≥ 90 днів упродовж 6 місяців проспективного спостереження після планової електричної кардіоверсії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В одноцентровому когортному дослідженні зі 115 послідовно госпіталізованих пацієнтів із персистентною формою ФП тривалістю від 3 до 12 місяців було відібрано 59 осіб, в яких шляхом планової процедури електричної кардіоверсії (ЕКВ) було досягнуто відновлення СР. Залежно від утримання СР упродовж наступних 6 місяців пацієнтів поділили на дві групи: 32 (54 %) пацієнти зі збереженням СР і 27 (46 %) осіб, в яких утримати СР не вдалося.

Відбір пацієнтів здійснювали в Державній установі «Інститут серця МОЗ України» з лютого 2017 року до грудня 2021 року. Критеріями залучення були: клапанний генез ФП, тривалість епізоду аритмії менш як три місяці і більш як один рік, наявність антиаритмічних пристроїв, тяжка супутня патологія, зокрема онкологічні захворювання з очікуваною тривалістю життя менше одного року, гостра серцево-судинна патологія – гострий інфаркт міокарда (ІМ), гостре порушення мозкового кровообігу, тромбоемболія легеневої артерії або системні тромбоемболії, відмова пацієнта від відновлення СР.

Усім пацієнтам призначали терапію аміодароном принаймні протягом трьох місяців після ЕКВ [15, 32]. Антикоагулянтна терапія прямими (пер)оральними антикоагулянтами (ПОАК) застосовувалася обов'язково впродовж одного місяця після ЕКВ, а надалі – залежно від оцінки ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc [14].

Серед відібраних пацієнтів було 40 (68 %) чоловіків і 19 (32 %) жінок віком від 29 до 79 років, середній вік (середнє \pm стандартне відхилення) (58 \pm 11) років.

Вік дебюту ФП становив (тут і далі – медіана (Me), міжквартильний інтервал [МКІ]) 53 (48–59) років, з анамнезом цієї аритмії упродовж 5 (3–7) років і тривалістю останнього епізоду 100 (95–150) днів. Індекс маси тіла (ІМТ) становив 30,4 (26,0–33,9) кг/м².

Артеріальну гіпертензію (АГ) (гіпертонічну хворобу) діагностували у 50 (88 %) осіб. Стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) діагностували у 33 (56 %) хворих. ІМ раніше перенесли 5 (9 %) осіб. Трьом пацієнтам з ІХС (5 %) раніше проводили перкутанні коронарні втручання (ПКВ) зі стентуванням коронарних артерій. Одному (2 %) пацієнтові в анамнезі було виконане шунтування вінцевих артерій (ШВА).

Хронічну серцеву недостатність (ХСН) визначено згідно з класифікацією ABCD [13]. Пацієнтів з ХСН стадії А у дослідженні не було, а пацієнти стадії D не відповідали критеріям залучення. Стадію В було діагностовано у 25 (42 %) пацієнтів, стадію С – у 34 (58 %) осіб. Розподіл залучених

пацієнтів за функціональними класами (ФК) СН (згідно з класифікацією NYHA) був таким: II – 37 (63 %), III – 16 (27 %), і IV – у 6 (10 %).

П'ять (8 %) пацієнтів мали цукровий діабет 2-го типу (ЦД), який в усіх випадках був медикаментозно компенсований. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виявлено у 2 (3 %) пацієнтів. Ризик інсульту і тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc [14] становив 2 (2–4) бали.

Перелік обстежень перед проведенням процедури ЕКВ передбачав: опитування, огляд, вимірювання артеріального тиску, реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) у 12-ти стандартних відведеннях, трансторакальну (ТТЕ) і трансезофагеальну (ТЕЕ) ехокардіографію, лабораторні дослідження.

Морфофункціональний стан міокарда оцінювали з допомогою ехокардіографічного обстеження, яке виконували на ультразвуковому сканері іЕ 33 (Philips, США). За допомогою ТТЕ визначали об'єм лівого передсердя (ОЛП), об'єм правого передсердя (ОПП), кінцевий діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ (з індексацією цих показників за площею поверхні тіла, фракцію викиду (ФВ) ЛШ, а також наявність і ступінь тяжкості клапанної регургітації та легеневої гіпертензії (ЛГ). За показником ФВ ЛШ пацієнти (n=58) розподілилися наступним чином: ≥ 50 % (збережена систолічна функція ЛШ) – 39 (67 %); 40–49 % (помірно знижена ФВ ЛШ) – 7 (12 %); $i < 40$ % (знижена систолічна функція ЛШ) – у 12 (21 %) осіб.

З допомогою ТЕЕ оцінювали функціональний стан вушка лівого передсердя (ВЛП) шляхом вимірювання швидкості вигнання крові (ШВК) з ВЛП, оцінювання наявності чи відсутності феномену спонтанного (ехо)контрастування (ФСК) у ВЛП. Для оцінки вираженості ФСК у ВЛП застосовувалися такі критерії [5]: відсутність ехогенності; I ступінь – мінімальний рух ехогенних частинок у ВЛП при посиленні чутливості ультразвукового сигналу, але без фонових перешкод; II ступінь – незначний рух частинок, які можна відрізнити без посилення, але з чітким малюнком; III ступінь – ехогенний малюнок у вигляді вихору впродовж усього серцевого циклу; IV ступінь – повільний потік у вигляді вихору у ВЛП або порожнині ЛП.

Через 6 місяців залучені в дослідження пацієнти запрошувалися на повторний огляд з реєстрацією ЕКГ і ТТЕ. Під час цього огляду реєстрували перенесені серцево-судинні події, а також факт наявності чи відсутності СР.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 14.0 (TIBCO Software Inc., США), IBM SPSS Statistics v. 27.0 (Armonk, NY: IBM Corp.,

США), MedCalc v. 22.001 (MedCalc Software Ltd., Бельгія) та MedStat v.5.0. Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як Ме (МКІ). Розподіл якісних показників представлено у вигляді абсолютної та відносної (%) частоти виявлення (для останньої у низці випадків розраховували 95 % довірчий інтервал [ДІ]). Кількісні показники у незв'язаних (незалежних) вибірках порівнювали за допомогою U-критерію Mann – Whitney. Порівняння абсолютної і відносної частот виявлення якісних показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона, а у таблицях формату «2×2» – з урахуванням статистичної значущості точного критерію Фішера ($p_{\text{ТКФ}}$). У випадку статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за критерієм χ^2 , порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак у стовпчиках таблиць здійснювали за допомогою z-тесту. Для вивчення зв'язків факторних ознак з ймовірністю утримання СР використовували уніваріантний та мультіваріантний логістичний регресійний аналіз. Ступінь зв'язку факторних ознак з досліджуваним клінічним виходом у моделях логістичної регресії оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ [odds ratio]), для якого визначали 95 % ДІ. У зв'язаних (залежних) вибірках кількісні та якісні ознаки (упорядковані за рангами) порівнювали за допомогою T-критерію Wilcoxon. Результати порівняння кількісних показників у зв'язаних (залежних) вибірках охоплювали різницю Ме (між етапами 6-місячного спостереження та залучення у дослідження [ΔMe]), яку визначали за методом Hodges – Lehmann (з наведенням 95 % ДІ). Для всіх тестів рівень статистичної значущості був $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Порівнювані групи пацієнтів зі збереженням СР і без нього значуще не відрізнялися за статеву структурою, віком дебюту і тривалістю анамнезу ФП, антропометричними даними та супутньою патологією (табл. 1).

Заслуговує на окрему увагу те, що група неутримання СР була молодшою – Ме віку становила 56 років, тоді як в альтернативній групі – 61 рік, – хоча ця відмінність виявилася статистично незначущою. При зіставних середній тривалості анамнезу ФП (5 років) та її епізоду (100 днів), – Ме віку дебюту аритмії в групі неутримання СР була меншою і становила 50 років, тоді як у групі утримання СР – 55 років (на рівні тенденції: $p=0,069$). Звісно, ФП – це, перш за все, вікова патологія: більш ніж в одній третині пацієнтів віком 55 років

Таблиця 1

Вихідні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів у групах з утриманням СР і без його утримання упродовж 6 місяців спостереження

Показник	СР утримується (N=32)	СР не утримується (N=27)	p
Вік, роки	61 (53–69)	56 (53–62)	0,247
Чоловіки, n (%)	21 (66)	19 (70)	0,698
Вік дебюту ФП, років	55 (49–61)	50 (48–55)	0,069
Анамнез ФП, років	5 (2–8)	5 (4–7)	0,745
Тривалість епізоду ФП, днів	100 (93–180)	100 (100–120)	0,445
Персистентна ФП «від початку», n (%)	4 (13)	7 (26)	0,325
ІМТ, кг/м ²	30,0 (27,1–33,2)	30,5 (25,7–34,0)	0,886
АГ, n (%)	26 (81)	24 (89)	0,416
Стабільна ІХС, n (%)	11 (34)	12 (44)	0,429
Перенесений ІМ, n (%)	1 (3)	4 (15)	0,108
Перенесена ревазуляризація (ПКВ/ШВА), n (%)	2 (6)	2 (7)	0,732
Стадія СН, n (%)	В	18 (56)	0,019
	С	14 (44)	
Ризик за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc, бали	3 (2–4)	2 (2–3)	0,384
ЦД, n (%)	2 (6)	3 (11)	0,504
ХОЗЛ, n (%)	1 (3)	1 (4)	0,903

упродовж періоду подальшого життя може виникнути ФП, а у віці понад 80 років поширеність ФП збільшується до 8–10 % [14]. Водночас варто наголосити, що в групі неутримання СР кількісно, проте незначуще частіше траплялися пацієнти з «персистентною ФП від початку» (persistent AF from the onset) [15, 17], яка відповідала таким критеріям: 1) персистентний перебіг з моменту першої реєстрації ФП; 2) відсутність попередньо задокументованої пароксизмальної ФП (шляхом клінічного обстеження або ЕКГ, та/або холтерівського моніторингу ЕКГ); 3) відсутність скарг на серцебиття в анамнезі до первинного встановлення діагнозу ФП. Ця форма ФП частіше виникає у молодшому віці і схильна до рецидивування ФП порівняно з тими пацієнтами, в яких персистентна ФП виникла як етап прогресування хвороби від пароксизмальної форми [17, 36].

Не було виявлено статистично значущих відмінностей за частотою виявлення більшості коморбідностей, зокрема АГ, ІХС, перенесеного раніше ІМ, ЦД, ХОЗЛ. СН стадії В частіше виявляли серед пацієнтів з утриманням СР, на відміну від осіб, в яких СР не вдалося утримати (табл. 1).

Групи порівняння були зіставні за більшістю досліджуваних лабораторних показників (табл. 2). В обох групах значна частка пацієнтів характеризувалася зниженням розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²: у 6 (19 %) пацієнтів групи утримання СР і 7 (26 %) групи неутримання СР, що відповідало III стадії хронічної хвороби нирок [29], і могло бути наслідком тривалого нападу ФП та прогресування СН, а також свідчило про необхідність корекції дози ПОАК [28].

За даними ТТЕ, група пацієнтів, в яких утримувався СР, характеризувалася кращими вихідними структурними показниками лівих відділів серця, зокрема діаметра ЛП, КДО і КСО ЛШ, та, відповідно, ліпшою систолічною функцією ЛШ (табл. 3).

Пацієнти з групи утримання СР мали переважно легкий ступінь ЛГ або не мали її. Навпаки, випадки ЛГ II ступеня частіше траплялися у групі неутримання СР, на відміну від альтернативної групи: 22 % (95 % ДІ 8–40 %) проти 3 % (95 % ДІ 0–13 %) відповідно (p_{ТКФ}=0,042) (див. табл. 3). Частково це можна пояснити вираженішими

Таблиця 2

Вихідні лабораторні показники у групах з утриманням СР і без його утримання упродовж 6 місяців спостереження

Показник	СР утримується (N=32)	СР не утримується (N=27)	p
Гемоглобін, г/л	148 (139–156)	151 (144–158)	0,376
Тромбоцити, г/л	230 (202–283)	252 (206–267)	0,827
ЗХС, ммоль/л	3,8 (4,9–5,8)	4,6 (3,8–5,8)	0,958
Глікемія натще, ммоль/л	6,0 (5,5–6,9)	5,8 (5,6–7,0)	0,803
K ⁺ , ммоль/л	4,6 (4,2–4,7) n=31	4,6 (4,4–4,9) n=23	0,243
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	93 (89–108)	95 (90–109)	0,886
рШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	72,2 (63,7–81,2)	74,8 (56,7–88,4)	0,934
рШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²), n (%)	≥ 90	4 (12)	5 (18)
	60–89	22 (69)	15 (56)
	< 60	6 (19)	7 (26)

ЗХС – загальний холестерин сироватки крові.

вихідними структурними змінами лівих відділів серця в групі неутримання СР, більшою відносною клапанною недостатністю, зростанням тиску в лівому передсерді і розвитком легеневої гіпертензії, пов'язаної із захворюванням лівих відділів серця («pulmonary hypertension due to left heart disease») [9]. Крім того, наявність стійких форм ФП може асоціюватися з недостатністю не лише лівих відділів серця, а й правого шлуночка, збільшенням жорсткості ЛП і наростанням ЛГ [25].

За даними ТЕЕ, порівнювані групи значуще не відрізнялись за ШВК ВЛП. Проте випадки зниження ШВК ВЛП ≤ 40 см/с [12, 19] траплялися частіше у групі неутримання СР, на відміну від альтернативної групи (табл. 4).

Як відомо, при значній тривалості ФП відбувається морфофункціональна перебудова структури стінки ВЛП – формування фіброзу ЛП. Саме фіброз значно впливає на динаміку ВЛП і сприяє формуванню тромбу. При цьому зниження ШВК ВЛП як «гібридного» показника характеризує не лише ризик виникнення тромбоемболій, а й структурний стан ЛП і ймовірність утримання СР [22, 35].

ФСК, за даними ТЕЕ, частіше візуалізувався в групі неутримання СР: 11 (41 %) пацієнтів і 5 (15 %) в групі утримання (p_{ТКФ}=0,042) (див. табл. 4).

Ступінь вираження ФСК корелює з дилатацією ЛП, зниженням ШВК ВЛП, ступенем мітральної регургітації. ФСК – важливий маркер функціонального стану ВЛП, що традиційно роз-

глядається як предиктор тромбоемболічних ускладнень при ФП [2, 22]. Очевидно, поява цього ехокардіографічного феномену може також свідчити про погіршення структурно-функціонального стану ВЛП, відображати механічне ремоделювання ЛП і водночас асоціюватися зі зменшенням шансів на утримання СР [10, 18, 35].

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення зв'язків факторних ознак із ймовірністю утримання СР упродовж 6 місяців спостереження. З цією метою проаналізували показники, які статистично значуще (або на рівні тенденції) відрізнялися у порівнюваних групах.

Згідно з результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу (табл. 5) відсутність даних на користь СН стадії С, краща систолічна функція ЛШ (ТТЕ), ШВК ВЛП > 40 см/с (ТЕЕ) та відсутність ФСК (ТЕЕ), – асоціювалися з підвищенням імовірності утримання СР при 6-місячному спостереженні після ЕКВ у пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП. Водночас імовірність цього клінічного наслідку знижувалася у разі більшого вихідного розміру ЛП, а також вираженішої ЛГ (ТТЕ) (див. табл. 5).

За даними мультиваріантного покрокового логістичного регресійного аналізу, незалежними предикторами утримання СР упродовж 6 місяців спостереження після ЕКВ у пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП виявилися такі: краща систолічна функція ЛШ (ВШ 1,070 (95 % ДІ 1,010–1,133); p=0,021); ШВК ВЛП

Таблиця 3

Вихідні показники трансторакальної ехокардіографії у групах з утриманням СР і без його утримання упродовж 6 місяців спостереження

Показник	СР утримується (N=31)	СР не утримується (N=27)	p	
ЛП, см	4,7 (4,3–5,4)	5,0 (4,7–5,4)	0,042	
ОЛП, см ³	93 (78–113) n=28	103 (94–114) n=25	0,148	
Індекс ОЛП, см ³ /м ²	45,1 (38,6–53,7) n=28	50,7 (44,3–54,9) n=25	0,143	
ОПП, см ³	68 (59–76) n=24	76 (65–90) n=25	0,122	
Індекс ОПП, см ³ /м ²	32,7 (30,4–37,8) n=24	39,4 (32,0–42,9) n=25	0,132	
КДО ЛШ, см ³	108 (89–125)	127 (107–152)	0,025	
Індекс КДО ЛШ, см ³ /м ²	52,6 (48,3–57,6)	58,7 (51,3–65,8)	0,014	
КСО ЛШ, см ³	47 (36–58)	64 (48–92)	0,004	
Індекс КСО ЛШ, см ³ /м ²	22,1 (18,3–27,5)	29,8 (22,3–45,7)	0,008	
ФВ ЛШ, %	59 (52–63)	48 (35–60)	0,012	
ФВ ЛШ, n (%)	≥ 50 % ^z	27 (87)	12 (44)	0,002*
	40–49 %	2 (6,5)	5 (19)	
	< 40 % ^z	2 (6,5)	10 (37)	
Ступінь ЛГ, n (%)	Немає ^z	10 (32)	2 (7)	0,013*
	I	20 (65)	19 (71)	
	II ^z	1 (3)	6 (22)	
Регургітація на МК, n (%)	Немає	9 (29)	4 (15)	0,142
	I ступеня	20 (65)	17 (63)	
	II ступеня	2 (6)	6 (22)	
Регургітація на ТК, n (%)	Немає	6 (19)	3 (11)	0,617
	I ступеня	22 (71)	20 (74)	
	II ступеня	3 (10)	4 (15)	

МК – мітральний клапан; ТК – трикуспідальний клапан. * Результат нестійкий; ^z – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки.

> 40 см/с (ВШ 4,332 (95 % ДІ 1,056–17,776); p=0,042), а також менш виражена ЛГ (ВШ 0,244 (95 % ДІ 0,064–0,926); p=0,038) (див. табл. 5).

Дані ТТЕ, отримані через 6 місяців після ЕКВ (табл. 6), свідчили про зворотне ремоделювання камер серця у групі утримання СР, а саме поліпшення структурних показників обох передсердь (зменшення діаметра ЛП, ОЛП та його індексу, а також ОПП і його індексу). Навпаки, у групі неутримання СР через 6 місяців після ЕКВ відзна-

чено погіршення структурно-функціональних характеристик лівих камер серця, а саме збільшення ОЛП та його індексу, КДО і КСО ЛШ, – з відповідним зниженням систолічної функції ЛШ, – тобто, прогресувало патологічне ремоделювання лівих відділів серця (див. табл. 6).

Усі досліджувані показники структурно-функціонального стану міокарда через 6 місяців після ЕКВ у групі утримання СР виявилися кращими порівняно з альтернативною групою, а саме за діа-

Таблиця 4

Вихідні показники ТЕЕ у групах з утриманням СР і без його утримання упродовж 6 місяців спостереження

Показник	СР утримується (N=32)	СР не утримується (N=27)	p
ШВК ВЛП, см/с	39 (31–49)	36 (26–40)	0,109
ШВК ВЛП ≤ 40 см/с, n (%)	17 (53)	22 (82)	0,022
ФСК, n (%)	5 (15)	11 (41)	0,042*
ФСК, n (%)	Не візуалізується	27 (85)	0,069
	I–II ступеня	3 (9)	
	III–IV ступеня	2 (6)	

* – рТКФ.

Таблиця 5

Уні- та мультivarіантний логістичний аналіз факторів, пов'язаних з імовірністю утримання СР упродовж 6 місяців спостереження

Параметр	Уніваріантний аналіз*					Мультivarіантний аналіз*†			
	β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)	β	СП	W
Вік дебюту ФП**	0,047	0,031	2,261	1	0,133	1,048 (0,986–1,113)	–	–	–
СН***	1,301	0,566	5,293	1	0,021	3,673 (1,213–11,129)	–	–	–
ЛП#	–0,115	0,056	4,219	1	0,040	0,891 (0,798–0,995)	–	–	–
Індекс КДО ЛШ##	–0,045	0,023	3,856	1	0,050	0,956 (0,914–1,000)	–	–	–
ФВ ЛШ###	0,069	0,025	7,321	1	0,007	1,071 (1,019–1,126)	0,068	0,029	5,316
ЛГ§	–1,658	0,632	6,876	1	0,009	0,190 (0,055–0,658)	–1,411	0,681	4,299
ШВК ВЛП > 40 см/с§§	1,356	0,609	4,960	1	0,026	3,882 (1,177–12,809)	1,466	0,720	4,142
ФСК§§§	1,312	0,625	4,407	1	0,036	3,712 (1,091–12,634)	–	–	–

β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – кількість ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; * – СР утримується/не утримується упродовж 6 місяців спостереження: 32/27; ** – на кожне збільшення на 1 рік; *** – категорія «СН стадії В» (проти «референтної» категорії: «СН стадії С»); # – на кожне збільшення на 0,1 см; ## – на кожне збільшення на 1 см³/м²; ### – на кожне збільшення на 1 %; § – у середньому при збільшенні на одну градацію ознаки (градації: «відсутність ЛГ», «ЛГ I ступеня», «ЛГ II ступеня»); §§ – категорія «ШВК ВЛП > 40 см/с» (проти «референтної» категорії: «ШВК ВЛП ≤ 40 см/с»); §§§ – категорія «відсутність ФСК» (проти «референтної» категорії: «наявність ФСК»); † – прогнозна ефективність моделі (при точці відсікання > 0,5615): площа під характеристичною кривою 0,810 (95 % ДІ 0,687–0,901); чутливість – 75,0 % (56,6–88,5 %); специфічність – 74,1 % (95 % ДІ 53,7–88,9 %); точність – 74,6 % (95 % ДІ 61,6–85,0 %); прогностичність позитивного результату – 77,4 % (95 % ДІ 63,7–87,0 %); прогностичність негативного результату – 74,6 % (95 % ДІ 61,6–85,0 %).

метром ЛП, ОЛП, ОПП, – разом з показниками ремоделювання та систолічної функції ЛШ (див. табл. 6).

Серед пацієнтів, в яких СР утримати не вдалося, частіше траплялися випадки прогресування ЛГ

порівняно з її вихідним рівнем: 6 (23 %; 95 % ДІ [9–42 %]) проти 0 (95 % ДІ [0–6 %]) у групі утримання СР ($p_{\text{ТКФ}}=0,006$). Загалом у пацієнтів з неутриманням СР при 6-місячному спостереженні був гірший профіль ступенів тяжкості ЛГ порівня-

Таблиця 6

Показники структурно-функціонального стану міокарда упродовж 6 місяців спостереження

Показник	СР утримується (N=31)				СР не утримується (N=26)				P ₂	P ₃
	Початково	Через 6 міс	ΔМе (95 % ДІ)*	P ₁	Початково	Через 6 міс	ΔМе (95 % ДІ)*	P ₁		
ЛП, см	4,7 (4,3...5,4)	4,4 (4,2...4,8)	-0,25 (-0,30... -0,15)	<0,001	5,0 (4,7...5,4)	5,0 (4,8...5,4)	0 (0...0,10)	0,128	0,036	<0,001
ОЛП, см ³	93 (78–113) n=28	85 (71–105) n=28	-7,00 (-10,50... -5,00)	<0,001	105 (96–116) n=24	108 (98–117) n=24	1,50 (0...3,00)	0,009	0,105	<0,001
Індекс ОЛП, см ³ /м ²	45,1 (38,6–53,7) n=28	42,2 (35,6–47,9) n=28	-3,36 (-5,03... -2,19)	<0,001	50,8 (45,5–56,0) n=24	50,8 (47,0–58,2) n=24	0,71 (0...1,54)	0,009	0,093	<0,001
ОПП, см ³	68 (59–76) n=24	63 (54–70) n=24	-3,00 (-7,50... -1,50)	0,008	77 (65–91) n=24	77 (66–91) n=24	0 (0...2,00)	0,161	0,120	0,009
Індекс ОПП, см ³ /м ²	32,7 (30,4...37,8) n=24	30,6 (27,5–34,7) n=24	-1,37 (-3,38... -0,64)	0,008	39,4 (31,3–43,4) n=24	39,4 (32,2–44,2) n=24	0 (0...0,94)	0,161	0,131	0,006
КДО, см ³	108 (89...125)	107 (89...119)	-1,50 (-4,50...0)	0,121	126 (107...152)	133 (110...150)	5,50 (3,00...9,00)	0,002	0,034	0,002
Індекс КДО, см ³ /м ²	52,6 (48,3...57,6)	52,3 (46,5...56,9)	-0,75 (-2,24...0)	0,148	58,5 (51,3...65,8)	61,5 (54,6...69,1)	2,89 (1,62...4,20)	0,001	0,021	<0,001
КСО, см ³	47 (36...58)	44 (35...50)	-2,51 (-6,25... -1,04)	0,001	64 (48...92)	70 (60...96)	8,19 (5,26...11,45)	<0,001	0,003	<0,001
Індекс КСО, см ³ /м ²	22,1 (18,3...20,6)	20,6 (18,3...24,0)	-1,33 (-3,41... -0,54)	0,001	29,9 (23,0...45,7)	33,5 (28,0...44,7)	3,86 (2,50...5,66)	<0,001	0,007	<0,001
ФВ ЛШ, %	59 (52...63)	61 (56...63)	1,05 (0,50...2,62)	<0,001	47 (35...59)	44 (35...50)	-4,00 (-5,56...- 2,14)	<0,001	0,004	<0,001

p₁ – статистична значущість відмінності між рівнями показника початково та в динаміці спостереження у відповідній групі порівняння; p₂ – значущість відмінності між початковими рівнями показника у групах порівняння; p₃ – значущість відмінності між рівнями показника в динаміці спостереження в групах порівняння. * За Hodges – Lehmann.

но з альтернативною групою (табл. 7). Водночас у пацієнтів з утриманням СР на етапі 6-місячного спостереження спостерігали ліпший профіль ступеня вираження регургітації на МК і ТК, на відміну від осіб, в яких СР утримати не вдалося. У групі неутримання СР були зафіксовані 6 (23 %; 95 % ДІ [9–42 %]) випадків мітральної регургітації II ступеня, які не реєструвалися в групі утримання СР (0 (95 % ДІ [0–6 %]); p_{ТКФ}=0,006). До того ж у групі неутримання СР близько третини (31 %; 95 % ДІ [14–51 %]) становили випадки посилення регургітації на ТК, на відміну від альтернативної групи (0 (95 % ДІ [0–6 %]); p_{ТКФ}<0,001) (див. табл. 7).

У клінічній практиці найпоширенішим показанням для планової кардіоверсії є рання персистентна ФП з тривалістю епізоду аритмії менш як

3 місяці [14]. Водночас у нашому дослідженні проаналізовано результати проспективного спостереження відносно маловивченої категорії пацієнтів, в яких відновлення СР було досягнуто при тривалості епізоду ФП 3 місяці і більш як 3 місяці. У всіх залучених у дослідження пацієнтів для відновлення ритму було використано ЕКВ, що умовлено вкрай обмеженим ефектом медикаментозної антиаритмічної терапії при пізній персистентній ФП. Важливою особливістю обстеженої когорти пацієнтів стала надто пізня діагностика аритмії, у більшості випадків – внаслідок відсутності виражених симптомів, асоційованих з ФП [24]. Своєю чергою, наслідком пізнього звернення по медичну допомогу в пацієнтів з тривалими епізодами ФП є зменшення шансів на відновлення та утримання СР.

Таблиця 7

Легенева гіпертензія, регургітація на мітральному і трикуспідальному клапанах (наявність і ступінь) упродовж 6 місяців спостереження

Показник	СР утримується (N=31)			СР не утримується (N=26)			P ₂	P ₃	
	Початково	Через 6 міс	P ₁	Початково	Через 6 міс	P ₁			
Ступінь ЛГ, n (%)	Немає	10 (32)	15 (48)	0,028	2 (8) ^{z1}	0 ^{z2}	0,028	0,013*	<0,001
	I	20 (65)	16 (52)		18 (69)	15 (58)			
	II	1 (3)	0		6 (23) ^{z1}	11 (42) ^{z2}			
Зміна ступеня ЛГ, n (%)	«-1»	-	6 (19)	-	-	0 ^{z2}	-	-	0,007*
	Без змін	-	25 (81)		-	20 (77)			
	«+1»	-	0		-	5 (19) ^{z2}			
	«+2»	-	0		-	1 (4)			
Регургітація на МК, n (%)	Немає	9 (29)	9 (29)	0,180	4 (15)	4 (15)	H3	0,138	0,014*
	I	20 (65)	22 (71)		16 (62)	16 (62)			
	II	2 (6)	0		6 (23)	6 (23) ^{z2}			
Зміна ступеня регургітації на МК, n (%)	«-1»	-	2 (6)	-	-	0	-	-	0,187
	Без змін	-	29 (94)		-	26 (100)			
Регургітація на ТК, n (%)	Немає	6 (19)	7 (23)	0,109	3 (12)	2 (8)	0,012	0,628	0,001*
	I	22 (71)	23 (74)		19 (73)	13 (50)			
	II	3 (10)	1 (3)		4 (15)	11 (42) ^{z2}			
Зміна ступеня регургітації на ТК, n (%)	«-1»	-	3 (10)	-	-	0	-	-	0,002*
	Без змін	-	28 (90)		-	18 (69) ^{z2}			
	«+1»	-	0		-	8 (31) ^{z2}			

p₁ – статистична значущість відмінності між профілями показника початково та в динаміці спостереження у відповідній групі порівняння; p₂ – значущість відмінності між початковими профілями показника в групах порівняння; p₃ – значущість відмінності між профілями показника в динаміці спостереження у групах порівняння; ^{z1} – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки на початковому етапі дослідження; ^{z2} – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки у динаміці спостереження; «-1» – зниження ступеня вираження ознаки на 1 градацію; «+1» і «+2» – збільшення ступеня вираження ознаки на 1 і 2 градації відповідно. * Результат нестійкий. H3 – не застосовується.

Щоб покращити ефективність ЕКВ та підвищити ймовірність утримання СР в обстеженій когорті пацієнтів, було рекомендовано тривале приймання аміодарону [1, 32], оскільки для інших антиаритмічних препаратів доказів ефективності в пацієнтів з персистентною ФП не встановлено [11]. Зазначимо, що в сучасній клініці дедалі доступнішими стають катетерні методи лікування [23]. На це важливо зважати з огляду на обмежені можливості тривалого застосування аміодарону і, відтак, – медикаментозного утримання СР [34]. Тому в обстеженій категорії пацієнтів ЕКВ варто розглядати як своєрідний місток до використання катетерних методів лікування [23, 33] (рис. 1).

Ще один важливий результат дослідження полягає в урахуванні динаміки показників струк-

турно-функціонального стану міокарда, зокрема передсердь, як можливого предиктора тривалого утримання СР. Наголосимо, що у клінічній практиці під час вибору стратегії ведення пацієнтів зі стійкими формами ФП часто не враховується здатність передсердь, зокрема ЛП, до зворотного ремоделювання. А це може сприяти утриманню СР після планової ЕКВ. «Відповідь» на ЕКВ персистентної ФП у літературі позначають схемою «1-1-1-1-1» (рис. 2) [6].

Важливою знахідкою стали значущі відмінності між групами за низкою показників структурно-функціонального стану передсердь і ЛП, які частково є проявом механічного ремоделювання камер серця внаслідок тривалого епізоду аритмії. Крім того, було виявлено відмінності щодо частото-



Рис. 1. Пропонована роль ЕКВ в менеджменті персистентної ФП (модифіковано за W. Умеоїако та спів-авт. [33]). ЧСС – частота серцевих скорочень.

ти виявлення випадків ШВК ВЛП ≤ 40 см/с і ФСК, які є маркерами ризику тромбоемболічних ускладнень при персистентній ФП.

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що при епізодах ФП тривалістю 3 місяці і більше спроба відновлення СР має сенс. Успіх ЕКВ було досягнуто у 59 (51,3 %) зі 115 пацієнтів, а відновлення ритму також давало

шанс на зворотне ремоделювання лівих камер серця, поліпшення систолічної функції ЛШ і, як наслідок, – зниження ймовірності прогресування ЛГ. Результати нашого дослідження, – за аналогією з відомим формулюванням про самопідтримання ФП (AF begets AF [36]), – обґрунтовують твердження про те, що «СР підтримує СР» (sinus rhythm begets sinus rhythm) [21, 27, 31], а

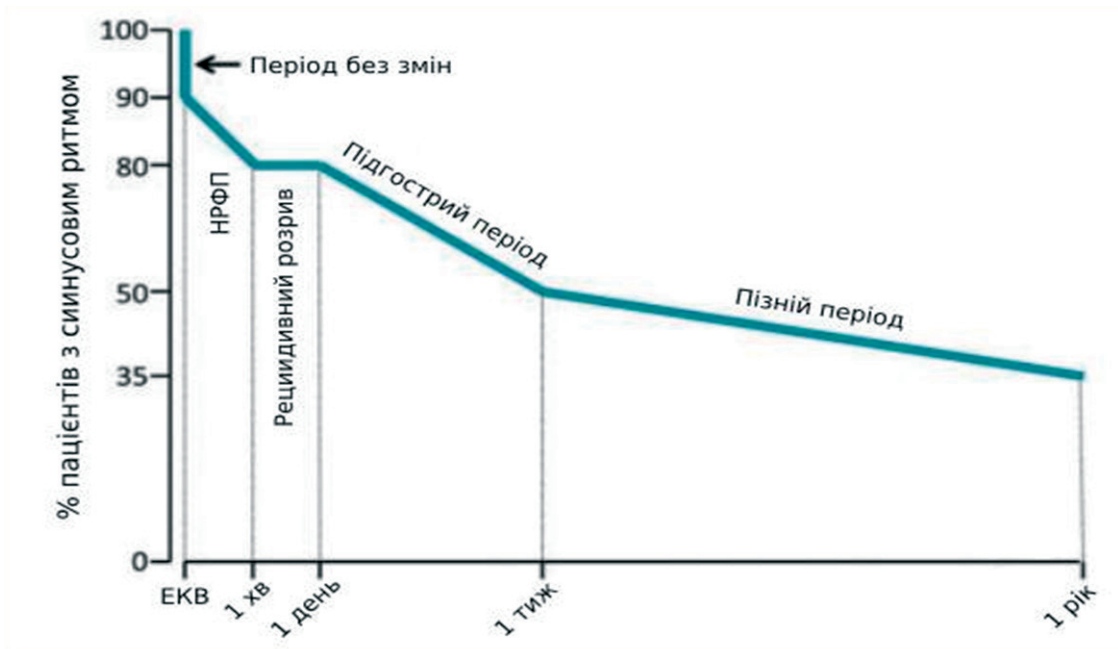


Рис. 2. Схема «1-1-1-1» рецидиву після ЕКВ персистентної ФП [6] (модифіковано за I. van Gelder та співавторами [34]). НРФП – негайний рецидив ФП.

також дозволяють припустити, що регрес структурної перебудови міокарда підвищує ймовірність збереження СР, тобто може бути підґрунтям зворотного електричного ремоделювання передсердь [21, 27].

Серед обмежень проведеного дослідження слід вказати відносно невеликий обсяг залученої вибірки, а також те, що отримані результати не можна поширити на всю категорію пацієнтів із тривалими епізодами ФП. Це пов'язане з тим, що були застосовані критерії відбору пацієнтів з відносно недилатованими камерами серця та початковим припущенням про потенційну можливість досягнення ефекту кардіоверсії, а також без супутніх хвороб, які могли б зменшити ймовірність відновлення СР. Також упродовж терміну спостереження пацієнтам не проводили катетерні втручання, які потенційно також могли сприяти утриманню СР.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз отриманих результатів – Я.С., О.Ж.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних, оформлення статті – Я.С.; редактування – О.Ж.

ВИСНОВКИ

Незалежними предикторами утримання синусового ритму упродовж 6 місяців спостереження після електричної кардіоверсії в пацієнтів із персистентною фібриляцією передсердь і тривалістю епізоду аритмії ≥ 90 днів виявилися краща систолічна функція лівого шлуночка, швидкість вигнання крові з вухка лівого передсердя > 40 см/с, а також менш виражена легенева гіпертензія. Утримання синусового ритму упродовж 6 місяців асоціювалося зі зворотним ремоделюванням лівих камер серця і правого передсердя. Навпаки, неутримання синусового ритму упродовж 6 місяців спостереження асоціювалося з погіршенням систолічної функції лівого шлуночка, посиленням ступеня вираження легеневої гіпертензії та регургітації на трикуспідальному клапані.

Література

1. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, Bosker HA, Lok DJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC; CONVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(15):1784-1792. doi: 10.1001/jama.300.15.1784.
2. Akamatsu K, Ito T, Ozeki M, Miyamura M, Sohmiya K, Hoshiga M. Left atrial spontaneous echo contrast occurring in patients with low CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):31. doi: 10.1186/s12947-020-00213-2.
3. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):230-246. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00258-4.
4. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114(9):1453-1468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
5. Beppu S, Nimura Y, Sakakibara H, Nagata S, Park YD, Izumi S. Smoke-like echo in the left atrial cavity in mitral valve disease: its features and significance. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(4):744-749. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80476-9.
6. Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, Kirchhof P, Grove EL, Pedersen KB, Van Gelder IC. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace*. 2020;22(8):1149-1161. doi: 10.1093/europace/euaa057.
7. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Cosedis Nielsen J, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, Natasja de Groot NMS, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T; Document Reviewers. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(1):e1-e160. doi: 10.1093/europace/eux274.
8. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, Crijns HJGM, Hohnloser SH, Ma CS, Natale A, Turakhia MP, Kirchhof P. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(19):1932-1948. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.337.
9. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, Durrington C, Elliott C, Condliffe R, Sabroe I, Kiely DG. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174.
10. De Vos CB, Crijns HJ, Tieleman RG. The fibrillating atrial myocardium visualized: an unexploited source of information. *Heart Rhythm*. 2009;6(8):1247-1248. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.11.003.
11. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM,

- Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292. Erratum in: *Circulation*. 2007;116(6):e138.
12. Gumprecht J, Szulik M, Domek M, Mazurek M, Shantsila A, Oxborough D, Lip G. Novel Echocardiographic Biomarkers in the Management of Atrial Fibrillation. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2019;12(43):1-12. doi: 10.1007/s12410-019-9520-6.
13. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW; WRITING COMMITTEE MEMBERS. 2022 American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *J Card Fail*. 2022;28(5):810-830. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.009.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(40):4194.
15. Konrad T, Theis C, Mollnau H, Sonnenschein S, Ocete BQ, Bock K, Münzel T, Rostock T. Primary Persistent Atrial Fibrillation: A Distinct Arrhythmia Subentity of an Ablation Population. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(12):1289-1294. doi: 10.1111/jce.12818.
16. Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(2):196-206. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.034.
17. Lim HS, Denis A, Middeldorp ME, Lau DH, Mahajan R, Derval N, Albenque JP, Boveda S, Zellerhoff S, Yamashita S, Berte B, Mahida S, Komatsu Y, Daly M, Jesel L, Pomier C, Meillet V, Dubois R, Amraoui S, Shah A, Sacher F, Cochet H, Hocini M, Jaïs P, Sanders P, Haïssaguerre M. Persistent Atrial Fibrillation From the Onset: A Specific Subgroup of Patients With Batrial Substrate Involvement and Poorer Clinical Outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(2):129-139. doi: 10.1016/j.jacep.2015.12.014.
18. Limantoro I, de Vos CB, Delhaas T, Weijs B, Blaauw Y, Schotten U, Kietselaer B, Pisters R, Crijns HJ. Clinical correlates of echocardiographic tissue velocity imaging abnormalities of the left atrial wall during atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(11):1546-1553. doi: 10.1093/europace/euu047.
19. Lohvinov YM, Mikhailiev KO, Zharinov OJ. Contemporary echocardiographic assessment of atrial appendages in non-valvular atrial fibrillation. *Kardiol Pol*. 2015;73(9):701-710. doi: 10.5603/KP.2015.0162.
20. Magnocavallo M, Parlavecchio A, Vetta G, Gianni C, Polsellì M, De Vuono F, Pannone L, Mohanty S, Cauti FM, Caminiti R, Miraglia V, Monaco C, Chierchia GB, Rossi P, Di Biase L, Bianchi S, de Asmundis C, Natale A, Della Rocca DG. Catheter Ablation versus Medical Therapy of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2022;11(19):5530. doi: 10.3390/jcm11195530.
21. Marwick TH, Brugger N. Effects of Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm on Cardiac Remodeling and Valvular Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(10):962-964. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.028.
22. Miyazaki S, Ito T, Suwa M, Nakamura T, Kobashi A, Kitaura Y. Role of transesophageal echocardiography in the prediction of thromboembolism in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. *Jpn Circ J*. 2001;65(10):874-878. doi: 10.1253/jcj.65.874.
23. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, Arribas F, Fernández-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matía R, Pérez-Villacastín J, Guerra JM, Ávila P, López-Gil M, Castro V, Arana JL, Brugada J; SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014;35(8):501-507. doi: 10.1093/eurheartj/eh457.
24. Montgomery JA, Michaud GF. Ablation of Persistent and Long-standing Persistent Atrial Fibrillation. In book: *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*; 4th Ed. SK. Stephen Huang, JM. Miller (Eds). Elsevier, 2019:292-304.e4. doi:10.1016/B978-0-323-52992-1.00019-3.
25. Reddy YNV, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *Clin Chest Med*. 2021;42(1):39-58. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.002.
26. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allesie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103(5):691-8. doi: 10.1161/01.cir.103.5.691.
27. Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, Ederhy S, Adavane-Scheuble S, Chauvet-Droit M, Jean ML, Nhan P, Ben Said R, Kamami I, Issaurat P, Capderou E, Arnaud C, Boccara F, Lang RM, Cohen A. Restoring Sinus Rhythm Reverses Cardiac Remodeling and Reduces Valvular Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(10):951-961. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.029.
28. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ,

- Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace*. 2021 Jun 28.
29. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
30. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):65-77. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003.
31. Tse HF, Lau CP. Does sinus rhythm beget sinus rhythm? Effects of prompt cardioversion on the frequency and persistence of recurrent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(4):359-65. doi: 10.1023/B:CEPR.0000023139.45437.93.
32. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, Chu VA, Whitlock RP, Belley-Côté EP. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019;21(6):856-863. doi: 10.1093/europace/euy310. Erratum in: *Europace*. 2019 Jun 1;21(6):863.
33. Umeojiako WI, Dali M, Lewis M, Chan T, Nageye F, Gladman J, Webb T, Patten T, Glessinger J, Hickford R, D'Souza S, Cecaro F, Martin W, Ghani S, Petzer E, Kabunga P. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation in the era of catheter ablation: a real-world observational study. *Eur J Arrhythm Electrophysiol*. 2022;8(1):25-29. doi: 10.17925/ejae.2022.8.1.25.
34. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999;84(9A):147R-151R. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00715-8.
35. Wałek P, Sielski J, Gorczyca I, Roskal-Wałek J, Starzyk K, Jaskulska-Niedziela E, Bartkowiak R, Wożakowska-Kapton B. Left atrial mechanical remodelling assessed as the velocity of left atrium appendage wall motion during atrial fibrillation is associated with maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228239. doi: 10.1371/journal.pone.0228239.
36. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-1968. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1954.

Predictors of sinus rhythm maintenance in patients with late persistent atrial fibrillation at 6-months follow-up after direct current cardioversion

Ya.V. Skybchik^{1, 2}, O.J. Zharinov²

¹ Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to study the predictors of sinus rhythm (SR) maintenance in patients with persistent atrial fibrillation (AF) and duration of AF episode ≥ 90 days at 6-months follow-up after elective direct current (DC) cardioversion.

Materials and methods. The cohort single-center study analyzed clinical and instrumental data from 59 persistent AF patients with duration of its episode ≥ 90 days (up to 12 months), who underwent an elective DC cardioversion. At 6-months follow-up, patients were subdivided into the groups depending on SR maintenance: 32 (54 %) patients with a maintained SR (G_1), and 27 (46 %) patients with a failure to maintain SR (G_2).

Results and discussion. G_2 , as compared to G_1 , demonstrated more advanced heart failure (stage C occurred in 74 % and 44 %, respectively [$p=0,019$]). According to transthoracic echocardiography (TTE) data, G_1 , as opposed to G_2 , was characterized by better baseline structure parameters of left heart chambers, particularly the diameter of left atrium (LA), end-diastolic and end-systolic volumes left ventricular (LV) volumes, higher LV systolic function (by LV ejection fraction [EF]), and the majority of the cases without or with mild pulmonary hypertension (PH). Transesophageal echocardiography data suggested the cases of LA spontaneous (echo) contrast and LA appendage flow velocity (LAAFV) ≤ 40 cm/s to be more frequent in G_2 , in contrast to G_1 . We revealed the following predictors of SR maintenance after DC cardioversion at 6-months follow-up: higher LV EF (OR 1,07 (95 % CI 1,01–1,13); $p=0,021$); LAAFV > 40 cm/s (OR 4,33 (95 % CI 1,06–17,78); $p=0,042$), and less advanced PH (OR 0,24 (95 % CI 0,06–0,93); $p=0,038$). TTE data from G_1 at 6-months follow-up after DC cardioversion suggested the reverse remodeling of both atria (the decrease of LA diameter, LA and right atrium volumes and their indexes). Additionally, G_2 demonstrated a worsening in LV systolic function (the rise of LV end-systolic volume and decrease of LV EF), as opposed to G_1 . Moreover, at 6-months follow-up, G_2 patients presented with more advanced severity of PH, as well as mitral and tricuspid regurgitation, in contrast to G_1 .

Conclusions. Better LV systolic function, LAAFV > 40 cm/s and less advanced PH were the predictors of SR maintenance in patients with persistent AF and duration of its episode ≥ 90 days at 6-months follow-up after elective DC cardioversion. The SR maintenance at 6-months follow-up associated with the reverse remodeling of left heart chambers and right atrium. On the contrary, a failure to maintain SR associated with the decrease of LV systolic function, and more advanced PH, mitral and tricuspid regurgitation.

Key words: persistent atrial fibrillation, long-term episodes, direct current cardioversion, rhythm control, myocardium, heart failure

УДК 614.1+616.071.3+616.12-008.318 : 616.988-071.1
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.2028>

Демографічні й антропометричні фактори формування та змін перебігу фібриляції передсердь після перенесеної інфекції COVID-19

О.С. Сичов, О.В. Стасишена

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

Мета роботи – оцінити ймовірність формування фібриляції передсердь (ФП) *de novo* та визначити перебіг вже наявного порушення ритму в пацієнтів після перенесеної коронавірусної інфекції під впливом демографічних та антропометричних факторів.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 116 пацієнтів з ФП, які були госпіталізовані у відділення клінічної аритмології та електрофізіології з 20.09.2020 р. по 21.12.2021 р. та мали в анамнезі перенесену коронавірусну інфекцію (КІ). 1-ша група – 36 (31 %) осіб з ФП, що виникла після перенесеної КІ; 2-га група – 25 пацієнтів, у яких змінилась форма ФП; 3-тя група – 55 пацієнтів, у яких форма ФП не змінилась. У 3-й групі було сформовано дві підгрупи: 3А – 35 пацієнтів, у яких форма ФП не змінилась, проте збільшилась частота чи тривалість пароксизмів аритмії; та 3Б – 20 хворих без суттєвих змін перебігу ФП. До першої групи контролю (К1) увійшло 49 пацієнтів із ФП, що не мали в анамнезі КІ. Другу групу контролю (К2) сформували 22 пацієнти після перенесеної КІ, в яких ФП не розвинулась.

Результати та обговорення. Пацієнти К1 були старшими за пацієнтів К2 на 10,4 року, $p < 0,0001$. Особи 2-ї та 3-ї груп були значущо старшими в середньому на 2,5 року за пацієнтів першої контрольної групи. Пацієнти 2-ї групи були статистично значно старшими (на 3,6 року) за пацієнтів 3-ї групи. Відзначена велика різниця за віком (на 12,9 року, $p < 0,001$) пацієнтів 1-ї групи порівняно з другою контрольною групою. Тобто старший вік пацієнтів був причиною, як ФП *de novo* після перенесеної КІ, так і причиною погіршення перебігу цієї аритмії, у тих пацієнтів, хто її мав до інфекції COVID-19.

У 2-й та 3-й групах було більше жінок, ніж чоловіків, як при порівнянні між собою (де було відношення 1,16:1,0), так і з групою контролю (де було співвідношення 0,44:1,0). У пацієнтів 3-ї групи збільшилась частота та тривалість пароксизмів у підгрупі 3А, де було статистично більше жінок, ніж у підгрупі 3Б та в першій контрольній групі. Крім того, в підгрупі 3А було значно більше жінок, ніж чоловіків (співвідношення 1,5:1,0, $p < 0,0001$), що значущо відрізняється від підгрупи 3Б, де таке співвідношення було 1,0:1,0. Отже, жіноча стать є фактором ризику погіршення перебігу ФП після інфекції COVID-19.

Надлишкову масу тіла мали 60 % пацієнтів, які перенесли КІ і мали ФП. Хворі 1-ї групи, на відміну від К2, частіше мали надлишкову масу тіла (індекс маси тіла (ІМТ) 25–29 $\text{кг}/\text{м}^2$). В підгрупі 3А, на відміну від підгрупи 3Б, середнє значення ІМТ було вище на 9 %. Надлишкова маса сприяє появі ФП після КІ та погіршує перебіг цієї аритмії.

Висновки. Надлишкова маса тіла чи ожиріння була у 60 % пацієнтів, тобто у більшості хворих ОГ, які перенесли КІ і мали ФП. Старший вік пацієнтів (переважно понад 60 років), надлишкова маса тіла та жіноча стать у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19 були факторами ризику виникнення ФП *de novo* та погіршували перебіг вже наявного порушення ритму.

Ключові слова: аритмія, коронавірусна інфекція, SARS-CoV-2, пандемія, фібриляція передсердь.

Стасишена Оксана Василівна, аспірантка, лікар-кардіолог відділу клінічної аритмології та електрофізіології
<https://orcid.org/0000-0002-2992-4640>
E-mail: oksana.stasushena1990@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 17 серпня 2023 року

Коронавірусна хвороба (COVID-19) – це інфекційне захворювання, спричинене вірусом SARS-CoV-2, що спричинило пандемію у березні 2020 року. Цей вірус став сьомим відомим з 1937 року коронавірусом людини, чотири таких віруси періодично викликають гострі респіраторні захворювання, а три – виявилися летальними для людей (SARS-CoV-1, MERS-CoV і SARS-CoV-2). Дані щодо перших випадків захворювання різняться не тільки локалізацією, але й походженням вірусу, хоча офіційним вважається перший спалах інфекції в КНР в м. Ухань і пов'язаний із ринком морепродуктів. Ба більше, розглядалася можливість штучного походження SARS-CoV-2. Хай там що, це захворювання спричинило значний колапс у сфері охорони здоров'я. На момент написання статті у світі вже зареєстровано близько 700 мільйонів випадків захворювання і понад 6 мільйонів інфікованих померли [11]. Щодо України, то вперше лабораторно підтверджений випадок COVID-19 був зареєстрований у Чернівцях у чоловіка, який прибув з Італії. За останніми даними в Україні налічувалося близько 5,5 млн хворих, з них померло 112 тис. [6].

Клінічний спектр COVID-19 досить широкий і охоплює як безсимптомний перебіг та легкі захворювання верхніх дихальних шляхів, так і важку вірусну пневмонію з дихальною недостатністю, системним запальним синдромом і навіть смертю. Цей вірус характеризуються широким тропізмом і може вражати, крім дихальних шляхів, печінку, нирки, кишківник, нервову систему, очі, та згідно з літературними джерелами серце вражається у 40 % пацієнтів, які помирають від хвороби COVID-19 [9].

Вважається, що пацієнти із серцево-судинними захворюваннями мають уже наявний субстрат, а перенесена інфекція COVID-19 є пусковим механізмом для розвитку нових ускладнень, зокрема фібриляції передсердь (ФП). На сьогодні ФП є не тільки найпоширенішою аритмією у світі, а і найчастішою аритмією в пацієнтів після перенесеної коронавірусної інфекції (КІ) та провокативним фактором виникнення ішемічного інсульту, збільшуючи його в 5 разів з можливими подальшими тромбоемболічними подіями [5]. За оцінками фахівців, до 2050 року 6–12 мільйонів людей у всьому світі страждатимуть від цього захворювання в США та 17,9 мільйона людей у Європі до 2060 року [3].

Отже, надзвичайно важливо дослідити зв'язок між ФП та перенесеною КІ з метою профілактики тяжких ускладнень та підбору ефективного лікування.

Мета роботи – оцінити ймовірність формування фібриляції передсердь *de novo* та визначити перебіг вже наявного порушення ритму в пацієнтів

після перенесеної коронавірусної інфекції під впливом демографічних та антропометричних факторів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучені пацієнти, госпіталізовані у відділення клінічної аритмології та електрофізіології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» з 20.09.2020 р. по 21.12.2021 р.

Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження було схвалено місцевою комісією з етики згідно з дотриманням основних положень Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, World Medical Association Declaration of Helsinki on the ethical principles of conducting human medical research and current regulations of the Ministry of Health of Ukraine.

У дослідження не залучали пацієнтів із такими захворюваннями: тиреотоксикозом, гострим порушенням мозкового кровообігу, гострим коронарним синдромом, гострим та підгострим запаленням серця, тромбоемболією легеневої артерії, вродженими вадами серця, декомпенсованими супутніми захворюваннями, а також пацієнтів з імплантованими клапанами серця, онкологічними захворюваннями 3–4 стадії, чи з проходженням хіміотерапії.

Основну групу становили 116 госпіталізованих із ФП віком ($63,8 \pm 0,6$) року (чоловіків було 56, жінок – 60), які від 1 до 12 місяців тому (в середньому $5,1 \pm 0,2$) міс перенесли КІ. Зокрема, поширеність різних форм ФП була такою:

- пароксизмальна форма ФП – 49 (27,4 %) пацієнтів;
- персистентна форма ФП – 45 (25,1 %) пацієнтів;
- постійна форма ФП – 22 (12,3 %) пацієнтів.

1-шу групу сформували 36 (31 %) осіб з ФП, що виникла після перенесеної КІ. Період від перенесеної КІ до погіршення стану становив $(2,01 \pm 0,19)$ міс, а від погіршення стану до моменту госпіталізації $(3,1 \pm 0,2)$ міс. У 12 людей з 36 (33,3 %) виникла пароксизмальна форма ФП, а у 21 пацієнта (58,3 %) ФП одразу мала персистентний характер, а у 3 була постійна форма ФП (8,4 %). Розвиток різних форм ФП спостерігався в них у період відразу після КІ і до 10 місяців після неї (в середньому через $(2,00 \pm 0,35)$ міс). ФП тривала в середньому $(3,10 \pm 0,35)$ міс до моменту залучення в обстеження.

Решта 80 (69 %) пацієнтів мали ФП до коронавірусної інфекції. Тривалість аритмії до КІ у них була від 1 до 30 років (у середньому $(6,4 \pm 0,5)$ року). Поширеність різних форм ФП була такою: 56 (70 %) хворих – пароксизмальна форма ФП, 11 (13,8 %) осіб – персистентна форма ФП, 13 (16,2 %) пацієнтів – постійна форма ФП. З цих пацієнтів були сформовані дві групи: 2-га група, куди увійшло 25 пацієнтів, у яких змінилась форма ФП на серйознішу, а саме відбувся перехід пароксизмальної форми ФП в персистентну ФП, чи персистентної ФП в постійну форму ФП. 3-тя

група складалася з 55 пацієнтів, у яких форма ФП не змінилась. Проте в 3-й групі було сформовано дві підгрупи: 3А – 35 пацієнтів, у яких форма ФП не змінилась, проте збільшилась частота чи тривалість пароксизмів; 3Б – 20 хворих без суттєвих змін перебігу ФП.

До першої групи контролю (К1) увійшли 49 пацієнтів з ФП, які не мали в анамнезі КІ: 15 жінок та 34 чоловіки віком від 35 до 80 років (у середньому $(59,0 \pm 0,2)$ року). У 17 (35 %) з них була пароксизмальна форма ФП, у 22 (45 %) – персистентна форма ФП, у 10 (20 %) – постійна форма ФП.

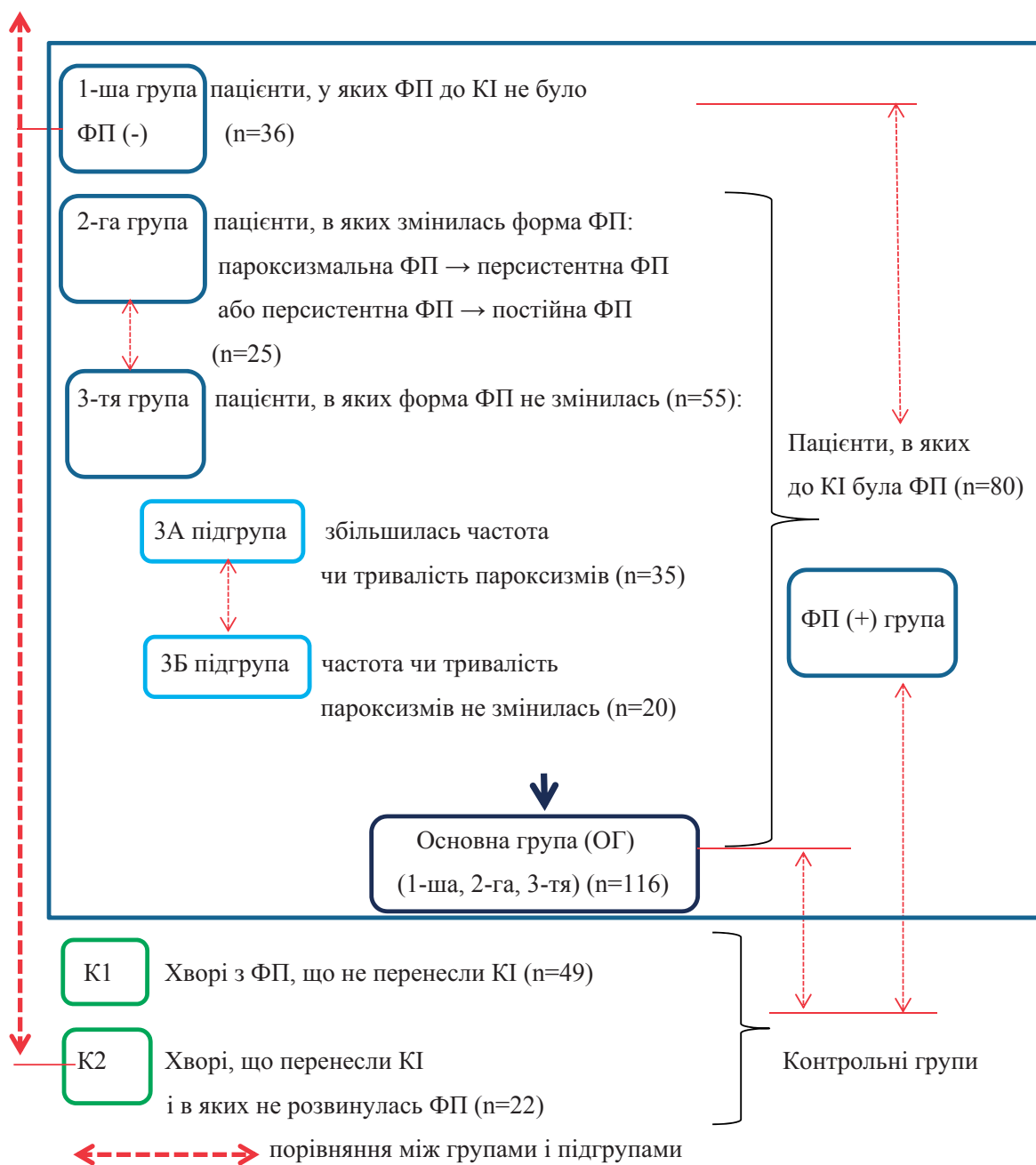


Рис. 1. Дизайн основної частини дослідження.

Друга група контролю (К2) була сформована з пацієнтів, хто переніс КІ, але в яких не розвинулась ФП. В цю групу увійшло 22 хворих з екстрасистолією: 8 із суправентрикулярними і 14 зі шлуночковими передчасними збудженнями. Ці порушення ритму до КІ були відповідно у 4 (50,0 %) з 8 та у 7 (50,0 %) з 14 пацієнтів (рис. 1).

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м})$

Нормальним ІМТ вважався $< 25 \text{ кг/м}^2$, при значенні показника з 25 кг/м^2 до 29 кг/м^2 констатувалась надлишкова маса тіла, якщо ІМТ був більше 29 кг/м^2 , ставили діагноз ожиріння.

Лікування пацієнтів проводилось згідно з ESC Atrial Fibrillation Guidelines 2020.

Статистична обробка результатів для кількісних показників, первинна статистична обробка містила розрахунок середнього значення (середнє) \pm стандартне відхилення: $(M \pm m)$, де M – середнє значення, m – стандартне відхилення середнього) або абсолютних і відносних величин.

Для всіх вибірок оцінювалася відповідність емпіричних розподілів нормальному закону (розподілення Гауса) за критеріями Колмогорова – Смірнова та χ^2 Пірсона. Відмінності між вибірками, що розподілені за нормальним законом, оцінювалися за параметричним критерієм Стюдента. Також використовувався параметричний критерій Фішера.

Статистичну значущість відмінностей оцінювали за рівнем значущості p . Для всіх видів аналізу значення ймовірності $p < 0,05$ приймалося за статистично значуще. Взаємозв'язок між кількісними змінними визначався за допомогою парного коефіцієнта кореляції Пірсона.

Для рангових змінних взаємозв'язок характеризувався з використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена. Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався пакет Excel. Основна частина математичної обробки матеріалу виконувалась на персональному комп'ютері з використанням стандартних статистичних програм Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., Oklahoma, США) та IBM SPSS Statistics 20.

РЕЗУЛЬТАТИ

Під час проведеного дослідження були проаналізовані вікові, гендерні та антропометричні показники хворих обстежених груп.

Вік пацієнтів. Характеристика сформованих груп за середнім віком обстежених пацієнтів наведена на рис. 2.

Отже, з огляду на рис. 2, можна констатувати:

1. Пацієнти з ФП навіть без перенесеної КІ (контрольна група К1 ((ФП+)(КІ-)) були статистично значущо старшими (на 10,4 року, $p < 0,0001$),

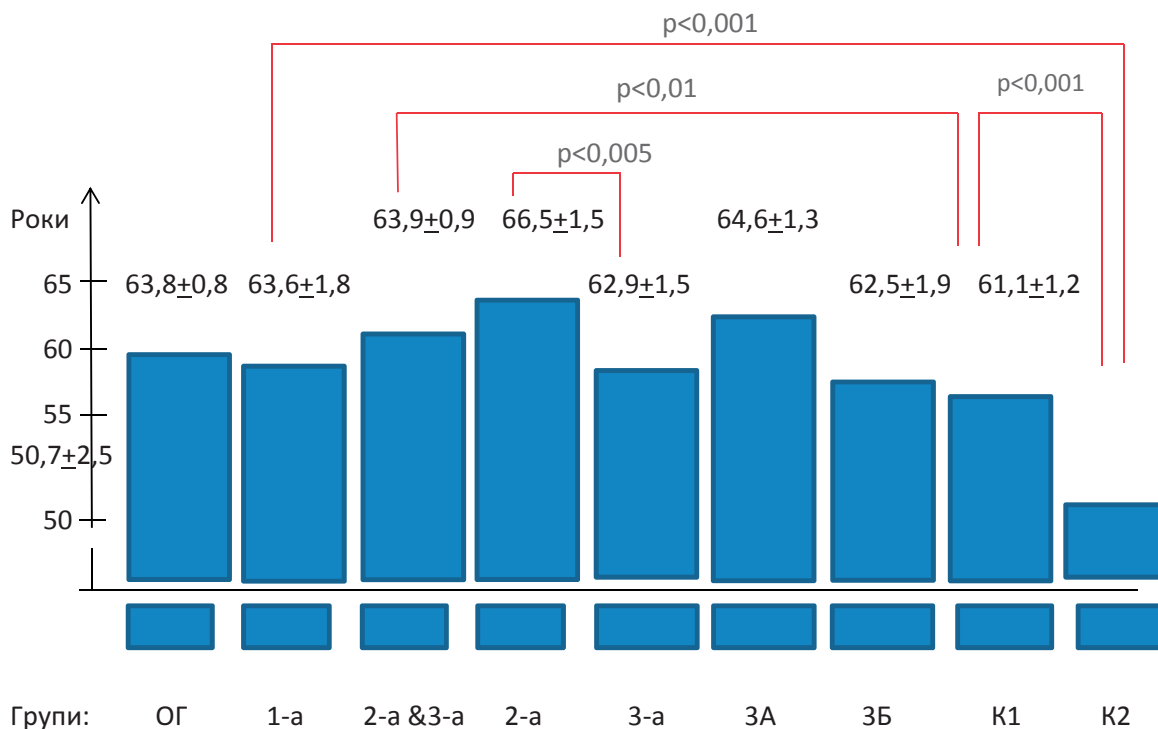


Рис. 2. Характеристика пацієнтів сформованих груп за віком.

ніж пацієнти, що перенесли КІ, але в яких не розвинулась ФП (контрольна група К2).

2. Хворі, що перенесли КІ і мали ФП в анамнезі до цієї КІ (2-га і 3-тя групи, чи (ФП+КІ+)), були статистично значущо старші за віком (в середньому на 2,5 року), ніж пацієнти групи контролю К1, які мали ФП, але не були уражені коронавірусом ((ФП+)(КІ-)).

3. Хворі, що мали ФП до КІ і у яких після перенесеної інфекції форма ФП змінилась на серйознішу (тобто відбувся перехід пароксизмальної форми ФП в персистентну ФП, чи персистентної ФП в постійну форму ФП) – 2-га група, були статистично старші (на 3,6 року) за пацієнтів, у яких форма ФП після КІ не змінилась – 3-тя група.

4. Відзначено дуже велику різницю за віком (на 12,9 року, $p < 0,001$) у пацієнтів, у яких після КІ розвинулась ФП ((1-ша група (ФП-)(КІ+)) порівняно з молодшими пацієнтами, в яких була КІ в анамнезі, але розвитку ФП після неї не відбулося – група порівняння К2.

Отже, можна зробити висновок, що старший вік пацієнтів був причиною як ФП *de novo* після перенесеної КІ, так і причиною погіршення перебігу ФП у тих пацієнтів, хто її мав до інфекції COVID-19.

Гендерні характеристики обстежених груп.

Характеристика сформованих груп за гендерними характеристиками наведена на *рис. 3* та в *табл. 1*.

Отже, можна стверджувати:

Таблиця 1
Кількість чоловіків і жінок в обстежених групах пацієнтів

Група	Чоловіки (%)	Жінки (%)	p
Основні	48,3	51,7	н.з.
1-ша (ФП-КІ+)	52,8	47,2	н.з.
2-га і 3-тя (ФП+КІ+)	46,3	53,7	$p < 0,005$
2-га	52,0	48	н.з.
3-тя	43,6	56,4	$p < 0,001$
3А	40,0	60,0	$p < 0,001$
3Б	50,0	50,0	н.з.
К1 (ФП+КІ-)	69,4	30,6	$p < 0,001$
К2	50,0	50,0	н.з.

н.з. – статистично незначущо.

1. У хворих, що перенесли КІ та мали ФП до цієї інфекції (2-га і 3-тя групи, чи (ФП+КІ+) група) було статистично значущо більше жінок, ніж чоловіків, як при порівнянні між собою (де було співвідношення 1,16:1,0), так і при порівнянні з групою контролю (де було співвідношення 0,44:1,0).

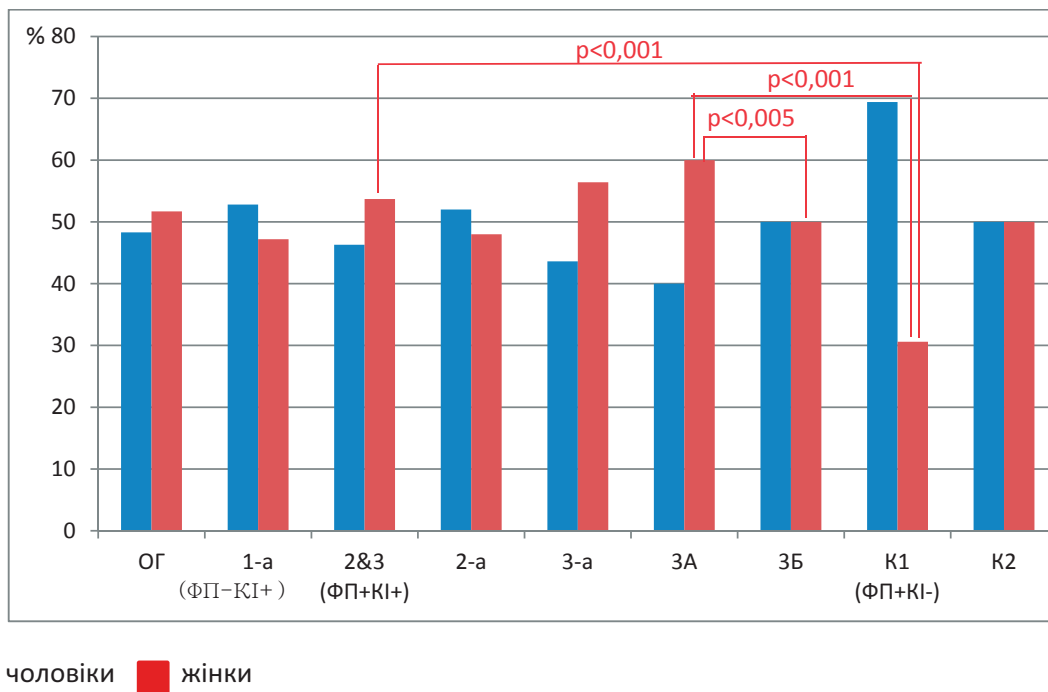


Рис. 3. Відсоток чоловіків і жінок в обстежених групах пацієнтів.

2. У пацієнтів, у яких не змінилася форма ФП (3-тя група), але перебіг цієї аритмії погіршився – збільшилась частота або тривалість пароксизмів (у підгрупі 3А) – було статистично значущо більше жінок, ніж у підгрупі, де перебіг ФП не змінився (в підгрупі 3Б), чи в групі контролю К1 (ФП+КІ-).

3. У підгрупі пацієнтів з погіршенням характеру пароксизмів ФП (3А) було значно більше жінок, ніж чоловіків (співвідношення 1,5:1,0, $p < 0,0001$), що складає суттєву різницю в співвідношенні пацієнтів жіночої і чоловічої статі у хворих без суттєвих змін перебігу аритмії (підгрупа 3Б, де таке співвідношення було 1,0:1,0).

Можна зробити висновок, що жіноча стать є фактором ризику погіршення перебігу ФП після інфекції COVID-19.

Індекс маси тіла. Також був проведений аналіз ІМТ в обстежених хворих (табл. 2).

Виходячи з табл. 2, можна зазначити:

1. Надлишкова маса тіла чи ожиріння траплялись у 60 % пацієнтів – тобто у більшості хворих основних груп (1-ша, 2-га і 3-тя групи), які перенесли КІ і мали ФП.

2. У хворих, що не мали до КІ такої аритмії, як ФП, і вона розвинулась після перенесеної інфекції COVID-19 (1-ша група), на відміну від групи порівняння К2, куди увійшли пацієнти, що також перенесли КІ, але ФП після цього не розвинулась, частіше мали надлишкову масу тіла (ІМТ 25–29 $\text{кг}/\text{м}^2$), та у них частіше траплявся ІМТ

більше норми, тобто була надлишкова маса тіла або ожиріння.

3. Вищий ІМТ також вплинув на перебіг ФП у хворих, що мали цю аритмію до КІ. Так, у хворих, у яких форма ФП після COVID-19 стала серйознішою (пароксизмальна ФП перейшла в персистентну форму ФП, а персистентна ФП в постійну форму ФП – 2-га група), на відміну від пацієнтів, у яких форма цієї аритмії після перенесеної інфекції не змінилась (3-тя група), статистично значущо частіше мали ІМТ, який свідчив про ожиріння, та загалом ІМТ більше норми.

4. Аналогічна різниця була і між підгрупами пацієнтів, у яких форма ФП не змінилась. Так у підгрупі 3А, куди увійшли пацієнти, у яких було збільшення частоти або тривалості пароксизмів ФП, на відміну від підгрупи 3Б, яка складалась із хворих без суттєвих змін перебігу ФП, статистично значущо частіше мали ІМТ вище норми, ожиріння і середнє значення ІМТ вище на 9 %.

Отже, можна зробити висновок, що надлишкова маса тіла, по-перше, є фактором, що сприяє появі ФП після КІ, а по-друге, значно погіршує перебіг цієї аритмії.

Ми встановили, що під час пандемії, яка нещодавно завершилася, в пацієнтів, які перенесли COVID-19, не тільки погіршився перебіг вже наявної ФП, а й зросла кількість нових випадків цієї аритмії, що стало причиною госпіталізацій. Це підтверджують дані дослідження, в якому було проа-

Таблиця 2

ІМТ у обстежених пацієнтів

Група	ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	ІМТ в межах норми n, (%)	ІМТ, що свідчить про надлишкову масу тіла, n, (%)	ІМТ, що свідчить про ожиріння, n (%)	ІМТ > норми (надлишкова маса або ожиріння), n (%)
Основні (1-ша, 2-га, 3-тя)	28,00±0,45	46/116 (39,7 %)	38/116 (32,8 %)	32/116 (27,5 %)	70/116 (60,3 %)
1-ша ((ФП-)(КІ+))	28,20±0,79	13/36 (36,1 %)	14/36 (38,9 %)	9/36 (25,0 %)	23/36 (63,9 %)
2-га і 3-тя ((ФП+)(КІ+))	27,90±0,68	34/80 (42,5 %)	19/80 (23,8 %)	27/80 (33,8 %)	46/80 (57,5 %)
2-га	29,00±1,75	9/25 (36,0 %)	6/25 (24,0 %)	10/25 (40,0 %)	16/25 (64,0 %)
3-тя	26,30±0,77	25/55 (45,5 %)	13/55 (23,6 %)	17/55 (30,9 %)	30/55 (54,5 %)
3А підгрупа	28,20±0,99	14/35 (40,0 %)	7/35 (20,0 %)	14/35 (40,0 %)	21/35 (60,0 %)
3Б підгрупа	25,30±1,05	11/20 (55,0 %)	6/20 (30,0 %)	3/20 (15,0 %)	9/20 (45,0 %)
К1 ((ФП+)(КІ-))	28,10±0,45	15/49 (30,6 %)	23/49 (46,9 %)	11/49 (22,4 %)	34/49 (69,4 %)
К2	25,90±0,99	9/22 (40,9 %)	7/22 (31,8 %)	6/22 (27,3 %)	13/22 (59,1 %)
Порівняння 1-ї та К2	н.з.	н.з.	$p < 0,005$	н.з.	$p < 0,05$
Порівняння 2-ї та 3-ї груп	н.з.	н.з.	н.з.	$p < 0,001$	$p < 0,005$
Порівняння підгруп 3А і 3Б	$p < 0,05$	н.з.	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

налізовано 9574 пацієнтів із перенесеним COVID-19, у 1687 (17,6 %) розвинулась ФП, і серед цих пацієнтів була значно вища внутрішньолікарняна смертність порівняно з пацієнтами із синусовим ритмом [6].

Ці результати підкреслюють той факт, що КІ і сама може функціонувати як незалежний фактор ризику розвитку серцевих аритмій і бути пов'язана з гіршими клінічними результатами, хоча досить часто пацієнти з ФП мають велику кількість коморбідних патологій, які за несприятливих умов можуть провокувати нові пароксизми ФП. Зокрема, в одному з досліджень зазначалося, що пацієнти з надлишковою масою тіла мають гірший прогноз перебігу коронавірусної інфекції. Вища маса тіла призводить до підвищеного ризику тромбозу, більшої реплікації вірусу, вищого вивільнення адипокінів і більшого запалення. І навпаки, менша кількість адипоцитів може обмежити ризик цитокінового шторму шляхом зменшення кількості вивільнених прозапальних факторів [9].

Дослідження OpenSAFELY, в якому взяли участь понад 17 мільйонів дорослих в Англії, показало, що збільшення ІМТ понад норму майже удвічі збільшує ризик смерті від COVID-19 та сприяє ризику розвитку аритмій [8, 12]. Крім того, у 2019 році було опубліковано дослідження, де вказано, що понад 1,9 мільярда дорослих віднесені до категорії людей надлишковою масою тіла, з яких 650 мільйонів страждають від ожиріння. Тобто, йдеться про експонентне збільшення випадків ФП, що збігається зі зростанням ожиріння. У 2010 році лише в Європі було зафіксовано 8,8 мільйона випадків ФП, за прогнозом до 2060 року цей показник зростає до 17,9 мільйона. Надлишкова маса тіла є другим найбільшим фактором ризику ФП після гіпертензії. Пацієнти з надлишковою масою тіла та легким ожирінням із ФП мають гірший прогноз щодо смертності від усіх причин порівняно із худими пацієнтами з ФП [1, 10].

Етіологія виникнення ФП в пацієнтів з COVID-19 наразі невідома. Попри дефіцит таких досліджень деякі дослідники намагалися пов'язати це з цитокіновим штормом, гіпоксемією, ендотеліальною дисфункцією, електролітними порушеннями, мікросудинним запаленням, активацією тромбоцитів, відкладенням фібрину та активацією симпатичної нервової системи для збудження фібриляції передсердь [9]. Але ми чітко розуміємо, що

чим старший вік наших пацієнтів, тим вищий ризик серцево-судинних захворювань. Проаналізувавши дані літератури, ми отримали, що з 30 999 пацієнтів з COVID-19, які були госпіталізовані у 120 медичних закладів США, ФП розвинулася приблизно у 1517 (5,4 %) пацієнтів, які мали асоційовані серцево-судинні фактори ризику, а саме вік (81,6 проти 66,5 року) [2]. Стосовно віку, то ми маємо певні розбіжності. В одному з досліджень, яке охоплювало 5782 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та вперше в житті зареєстрованими пароксизмами ФП, ризик смертності був вищий у чоловіків віком 60–72 роки [4, 7]. Не менш цікавим стало дослідження, в якому брало участь 11 167 дорослих (середній вік 68 років, 40 % жінок), де також вказано, що жінки мали меншу ймовірність розвитку аритмій, ніж чоловіки, серед пацієнтів із перенесеною КІ [5].

Загалом ФП сама підвищує ризик інсульту, тривалість госпіталізації, смерть та ускладнює клінічний перебіг КІ, а поява нових пароксизмів ФП в пацієнтів після перенесеної КІ пов'язана ще з несприятливішим прогнозом. Тому вивчення особливостей перебігу цього порушення ритму є надзвичайно важливим для подальшого ведення таких пацієнтів.

На сьогодні ми ретельно аналізуємо клінічні характеристики пацієнтів з ФП після перенесеної КІ щодо супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, хронічна ішемічна хвороба серця, перенесений інфаркт міокарда, цукровий діабет, гостре порушення мозкового кровообігу, серцева недостатність, метаболічна кардіоміопатія та міокардит. Ці результати ми наведемо у подальших публікаціях.

ВИСНОВКИ

1. Надлишкова маса тіла чи ожиріння траплялось у 60 % хворих – тобто у більшості хворих, які перенесли коронавірусну інфекцію і мали фібриляцію передсердь.

2. Старший вік пацієнтів (переважно понад 60 років), надлишкова маса тіла та жіноча стать у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19 були факторами ризику виникнення фібриляції передсердь *de novo* та погіршували перебіг вже наявного цього порушення ритму.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Шумаков ОВ, Пархоменко ОМ, Голубовська ОА. Модель для передбачення тяжкості перебігу COVID-19 у госпіталізованих хворих за даними кардіоваскулярного анамнезу та початкового клінічного стану. Укр. кардіол. журн. 2023;30(1-2):48-56. doi:10.31928/2664-4479-2023.1-2.4856.
2. García-Granja PE, Veras C, Aparisi Á, Amat-Santos IJ, Catalá P, Marcos M, et al. Atrial fibrillation in patients with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021;157(2):58-63. doi: 10.1016/j.medcle.2021.01.010
3. Goha A, Mezue K, Edwards P, Nunura F, Baugh D, Madu E. COVID-19 and the heart: An update for clinicians. *Clinical cardiology*. 2020;43(11):1216-1222. doi: 10.1002/clc.23406
4. Holt A, Gislason G, Schou M. et al. New-onset atrial fibrillation: incidence, characteristics, and related events following a national COVID-19 lockdown of 5.6 million people. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3072-3079. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa494
5. Hockham C, Linschoten M, Asselbergs FW on behalf of the CAPACITY-COVID Collaborative Consortium, et al. Sex differences in cardiovascular complications and mortality in hospital patients with covid-19: registry based observational study. *BMJ Medicine* 2023;1(2):245. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000245
6. Coronavirus in Ukraine. Available from: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine> [access date 16.08.2023]
7. Offerhaus JA, Joosten LPT, van Smeden M, Linschoten M, Bleijendaal H, et al. Sex- and age specific association of new-onset atrial fibrillation with in-hospital mortality in hospitalised COVID-19 patients. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;39:100970. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.100970
8. Recalde M, Pistillo A, Fernandez-Bertolin S, Roel E, Aragon M, Freisling H, et al. Body Mass Index and Risk of COVID-19 Diagnosis, Hospitalization, and Death: A Cohort Study of 2 524 926 Catalans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(12):5030-e5042. doi: 10.1210/clinem/dgab546
9. Rosenblatt A., Ayers C., Rao A. et al. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(5):010666. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010666
10. Vyas V, Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(1):28-36. doi: 10.15420/aer.2018.76.2
11. WHO. Coronaviruse situation reports. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7_4_CdCSRAJ [access date 16.08.2023].
12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4

Development of atrial fibrillation and changes in its course after an infection COVID-19 depending on age, gender and anthropometric characteristics

O.S. Sychov, O.V. Stasyshena

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

The aim – to analyze the probability of the development of atrial fibrillation (AF) «de novo», as well as to determine the course of an already existing rhythm disturbance after a transferred infection of COVID-19 in patients with different age, gender and anthropometric characteristics.

Materials and methods. The study involved 116 patients with AF who were hospitalized in the department of clinical arrhythmology and electrophysiology from September 20.09.2020 to 21.12.2021 and had a history of coronavirus infection (CI). The 1st group – 36 people (31 %) in whom AF occurred after CI. The 2nd group – 25 patients in whom the form of AF has changed. The 3rd group – 55 patients in whom the form of AF did not change. In the 3rd group, two subgroups were formed: 3A – 35 patients in whom, although the form of AF did not change, the frequency or duration of arrhythmia paroxysms increased, and 3B – 20 patients without significant changes in the course of AF. As the first control group (C1), 49 patients with AF without a history of CI were examined. The second control group (C2) was formed by 22 patients after a CI in whom AF did not develop.

Results and discussion. C1 patients were older than C2 patients by 10.4 years, $p < 0.0001$. Individuals of groups 2 and 3 were probably older by an average of 2.5 years than the patients of the first control group. Group 2 patients were statistically significantly older (by 3.6 years) than group 3 patients. A large difference in age (by 12.9 years, $p < 0.001$) of patients of the 1st group compared to the second control group was noted. That is, the older age of the patients was the cause of both «de novo» AF after a CI and the worsening of the course of this arrhythmia in those patients who had it before the infection of COVID-19.

There were more women than men in the 2nd and 3rd compared to each other (where the ratio was 1.16:1.0) and compared to the control group (where the ratio was 0.44:1.0). Among the patients of the 3rd group, the frequency and duration of paroxysms increased in subgroup 3A, where there were statistically more women than in subgroup 3B and in the first control group. In addition, there were significantly more women than men in subgroup 3A (ratio 1.5:1.0, $p < 0.0001$), which is a significant difference in the ratio of female to male patients in patients of subgroup 3B, where their ratio was 1.0:1.0. Therefore, female gender is a risk factor for the deterioration of the course of AF after infection with COVID-19.

Excess body weight was found in 60 % of cases in patients who underwent CI and had AF. Patients of the 1st group, in contrast to C2, more often had excess body weight (BMI from 25 kg/m² to 29 kg/m²). In subgroup 3A, unlike subgroup 3B, the average value of BMI was higher by 9 %. Excess weight contributes to the appearance of AF after CI and worsens the course of this arrhythmia.

Conclusions. Excess body weight or obesity was found in 60 % of cases – i.e. in the vast majority of OG patients who underwent CI and had AF. The older age of patients (mostly over 60 years old), excess body weight and female gender in patients after a COVID-19 infection were risk factors for the occurrence of «de novo» AF and worsened the course of this already existing rhythm disorder.

Key words: arrhythmia, coronavirus infection, SARS-CoV-2, pandemic, atrial fibrillation.

УДК: 131-008.331.1+616.131-008.331.1-005.6-005.7+616.921.5:314.42:314.44
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.2937>

Захворюваність на COVID-19 та її вплив на смертність у хворих з легеневою артеріальною гіпертензією та хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією

Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.А. Боцюк, О.Л. Рековець

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

Мета роботи – вивчити вплив перших 13 місяців пандемії COVID-19 на перебіг захворювання, частоту виникнення ускладнень і смертність у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ) та пацієнтів з хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією (ХТЕЛГ).

Матеріали і методи. Дослідження базується на ретроспективному аналізі результатів спостереження хворих, дані яких були в реєстрі референтного центру легеневої гіпертензії для дорослих на момент до проведення масової вакцинації від COVID-19 в Україні (31 березня 2021 р.). Аналіз захворюваності на COVID-19 та смертності проводили за період від початку пандемії (1 березня 2020 р.) до 31 березня (включно) 2021 р. Умовою залучення даних щодо COVID-19 у дослідження було отримання документально підтвердженої інформації про захворювання протягом зазначеного періоду.

Результати та обговорення. У дослідження було залучено 494 пацієнти з ЛАГ або ХТЕЛГ, дані яких на 31 березня 2021 р. були в реєстрі центру. Серед цих хворих 75 (15,2 %) померли. За період спостереження на COVID-19 захворіли 44 пацієнти з легеневою гіпертензією, що становило 10,2 % від тих, хто на момент залучення в спостереження був живим або залученим у реєстр після 1 березня 2020 р. (n=433). У більшості хворих (n=40; 91 %) основним клінічним проявом захворювання була пневмонія. У 9 (20,5 %) із них виникла потреба в госпіталізації, у 4 (9,1 %) – скерування у відділення інтенсивної терапії. Летальність становила 9,1 %. Протягом 13 місяців спостереження смертність від усіх причин у хворих з ЛАГ або ХТЕЛГ становила 2,9 %, що статистично значуще не відрізнялося від смертності за попередні роки спостереження, за винятком 2015 р., коли смертність становила 12,3 %.

Висновки. Летальність від COVID-19 у хворих на легеневу гіпертензію була вищою, ніж у загальній українській популяції. Проте пандемія COVID-19 протягом перших 13 місяців значуще не вплинула на загальну смертність пацієнтів з ЛАГ або ХТЕЛГ.

Ключові слова: легенева гіпертензія, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, COVID-19, пандемія, ускладнення, смертність.

Пандемія COVID-19 значно вплинула на життя людей у всьому світі, особливо пацієнтів із тяжкими хронічними захворюваннями [3, 4]. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) і хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ) є патологічними станами, що прогресують і за яких спостерігається висока смертність, попри застосування сучасних методів лікування.

Водночас такі пацієнти потребують ретельного клінічного спостереження, частих візитів до лікаря та постійного прийому специфічної терапії [19]. З початком пандемії COVID-19 та обмежувальних заходів в Україні (lock-down) можливість мобільності таких хворих значно зменшилася, з'явилися певні обмеження щодо доступності лікаря – фахівця з легеневої гіпертензії (ЛГ) та отримання спе-

Сіренко Юрій Миколайович, д. мед. н., проф., керівник відділу вторинних і легеневих гіпертензій
ORCID ID: 0000-0002-4091-4910
E-mail: sirenkou@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 квітня 2023 року

цифічної терапії, яку пацієнти з ЛАГ та ХТЕЛГ з 2014-го отримують безкоштовно завдяки Державній програмі забезпечення ліками. Це могло б призвести до погіршення перебігу хвороби та частішого виникнення декомпенсацій і смерті. До того ж саме ураження вірусом при COVID-19 також певною мірою могло б сприяти негативному перебігу захворювання, адже при ньому спостерігають розвиток пневмонії, тромбоз легеневих артерій, стимуляцію роботи серцево-судинної системи на тлі інтоксикації, зниження сатурації та збільшення температури тіла.

У доступній літературі є невелика кількість робіт, присвячених впливу захворюваності на COVID-19 на виникнення ускладнень та смертність у хворих з ЛАГ та ХТЕЛГ [14–16]. Насамперед такі дані стосуються хворих дитячого віку або дорослих із вродженими вадами серця (ВВС), і тільки поодинокі публікації присвячені перебігу ЛАГ або ХТЕЛГ у дорослих [17].

Мета роботи – вивчити вплив перших 13 місяців пандемії COVID-19 (до початку масової вакцинації) на перебіг захворювання, частоту виникнення ускладнень і смертність у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію та пацієнтів з хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Наше дослідження базується на ретроспективному аналізі результатів спостереження за 494 хворими з ЛАГ та ХТЕЛГ, дані яких були у реєстрі референтного центру ЛГ для дорослих на базі ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України на момент оголошення пандемії COVID-19 в Україні (1 березня 2020 р.). Перед залученням у реєстр пацієнт надавав письмову згоду на обробку персональних даних. Період спостереження тривав від початку пандемії (1 березня 2020 р.) до початку масового вакцинування населення (31 березня 2021 р.). У всіх хворих ми змогли отримати інформацію щодо захворювання на COVID-19 протягом зазначеного періоду. Діагноз COVID-19 мав бути верифікований методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), або за наявності клініки експрес-тесту на антиген, або за даними патологоанатомічного дослідження. Копії епікризів з історій хвороби, дані ПЛР або інших тестів надавали пацієнт або його родичі в електронному вигляді.

Діагноз ЛАГ або ХТЕЛГ у всіх хворих було підтверджено даними катетеризації правих відділів серця (КПС) та мультиспіральної комп'ютерної томографії з ангіографією легеневих артерій

згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2015 р. [1] та після заперечення інших причин ЛГ (захворювання легень, лівих відділів серця, з багатофакторним або невідомим механізмом виникнення ЛГ). Критеріями віднесення пацієнта до груп хворих з ЛАГ або ХТЕЛГ були такі дані КПС: рівень середнього артеріального тиску в легеневій артерії > 25 мм рт. ст., тиск заклинювання в легеневій артерії < 15 мм рт. ст. та опір легеневих судин > 3 од. Вуда.

КПС проводили пацієнтам через доступ у *v. jugularis* з визначенням нульового рівня на середині грудної клітки в положенні пацієнта лежачи. Оцінювали такі параметри: середній тиск у легеневій артерії, тиск заклинювання капілярів, серцевий викид (методом термодилуції за допомогою катетера Swan – Ganz у пацієнтів без шунтів та методом Fick у пацієнтів із ВВС). Потім розраховували опір легеневих судин і серцевий індекс. Вазореактивний тест проводили за допомогою інгаляції ілопросту згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2015 р. [1].

Відповідно до рекомендацій Американського торакального товариства, Європейського товариства кардіологів 2015 р. та рутинного локального протоколу 6-хвилинний тест проводили всім пацієнтам [1]. Оцінювали дистанцію, яку пацієнт проходив за 6 хв. Рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) визначали імунотурбідиметричним методом.

Усі хворі отримували специфічне лікування, доступне на той час в Україні: силденафіл, бозентан/амбризентан, інгаляційний ілопрост або їхню комбінацію. Окрім того, супутня терапія містила, за потреби, діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, дигоксин, антикоагулянти, препарати заліза. Хворі з ХТЕЛГ були або неоперабельними, або чекали на оперативне лікування (ендартеріоектомія).

Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics-21. База даних була створена в системі Microsoft Excel. Two-sample Z-test-test використовували для визначення статистичної значущої відмінності щодо смертності залежно від року. Статистично значущою вважали різницю показників при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

На 31 березня 2021 р. реєстр хворих з ЛГ, які обстежувалися в референтному центрі, охоплював 494 пацієнти. З них 75 померли за період від

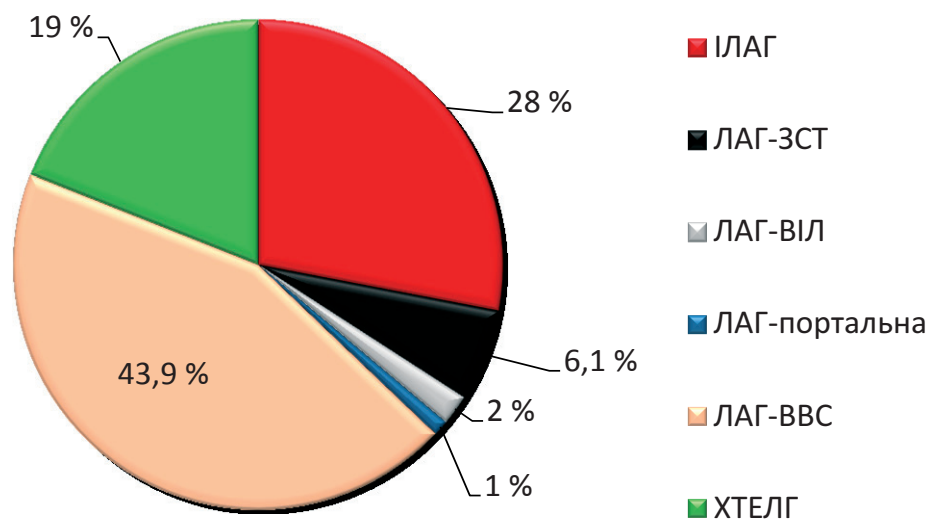


Рисунок. Структура пацієнтів із ЛГ, які спостерігалися в референтному центрі з березня 2014 р. до 31 березня (включно) 2021 р. ІЛАГ – ідіопатична ЛАГ; ЛАГ-ЗСТ – ЛАГ, асоційована з дифузними захворюваннями сполучної тканини; ЛАГ-ВІЛ – ЛАГ, асоційована з ВІЛ інфекцією; ЛАГ-портальна – ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією, ЛАГ-ВВС – ЛАГ, асоційована з ВВС.

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів, які увійшли до аналізу захворюваності на COVID-19

Показник	Величина показника
ІЛАГ	126 (29,1 %)
ЛАГ-ЗСТ	25 (5,8 %)
ЛАГ-ВІЛ	9 (2,1 %)
ЛАГ-портальна	4 (0,9 %)
ЛАГ-ВВС	187 (43,2 %)
ХТЕЛГ	82 (18,9 %)
Стать (чоловіки/жінки)	126 (29,1 %) / 307 (70,9 %)
Функціональний клас за ВООЗ	
II	96 (22,2 %)
III	322 (74,3 %)
IV	15 (3,5 %)
Вік, роки (M±m)	43,95±0,74
ІМТ, кг/м ² (M±m)	25,01±0,35
Середній тиск у ЛА при КПС, мм рт. ст. (M±m)	58,48±1,23
Опір легеневих судин, од. Вуда (M±m)	9,55±3,55
NT-pro BNP, пг/мл (M±m)	1590,00±195,75
Дистанція тесту з 6-хвилинною ходьбою, м (M±m)	373,00±11,51

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів із ЛАГ та ХТЕЛГ залежно від перебігу COVID-19

Показник	n	%
Пацієнти із ЛАГ/ХТЕЛГ, у яких було підтверджено інфікування COVID-19	44	100
Госпіталізація	9	20,5
Потреба госпіталізації у відділення інтенсивної терапії	4	9,1
Застосування ШВЛ	4	9,1
Летальність	4	9,1

моменту створення центру (березень 2014 р.), що становило 15,2 % від загальної групи. Структура захворювань обстежених пацієнтів представлена на *рисунку*. Більшу частину (43,9 %) становили пацієнти з ЛАГ (n=217), асоційованою із ВВС, тільки в половини з них вада була хірургічно скоригована, зокрема на тлі вже наявної ЛГ. У 138 (28 %) хворих була ІЛАГ, у 94 (19 %) хворих – ХТЕЛГ.

Для оцінки захворюваності на COVID-19 ми виділили 433 пацієнти, які були живими і продовжували спостерігатися в центрі на 1 березня 2020 р. або були залученими в реєстр вже після зазначеної дати (нові пацієнти). Характеристика пацієнтів наведена в *табл. 1*.

Серед 433 пацієнтів, залучених до аналізу щодо впливу COVID-19 на смертність, 44 (10,2 %) мали дані підтвердженої інфекції в період з 1 березня 2020 р. до 31 березня (включно) 2021 р. У більшій частини хворих основним клінічним проявом захворювання була пневмонія – 40 (91 %) (*табл. 2*). У 9 (20,5 %) хворих на COVID-19 виникла потреба в госпіталізації і в 4 (9,1 %) – потреба госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. У

всіх цих хворих у відділеннях інтенсивної терапії стан прогресивно погіршувався, вони були переведені на штучну вентиляцію легень (ШВЛ), але це не поліпшило перебіг захворювання, і вони всі померли протягом першого тижня після госпіталізації. Причиною смерті згідно зі свідченням про смерть була інфекція COVID-19. Через малу кількість випадків смерті ми не змогли знайти статистично значущих відмінностей за основними клініко-інструментальними характеристиками між групами тих, що померли, і тих, що вижили. Але всі пацієнти, які померли внаслідок COVID-19, до початку пандемії перебували в групі високого ризику ЛГ, адже всі 4 пацієнти мали III–IV функціональний клас за ВООЗ на момент залучення в реєстр.

Щоб дослідити вплив захворюваності на COVID-19 на смертність від усіх причин у хворих з ЛГ, ми проаналізували щорічну смертність за даними нашого реєстру з моменту створення центру. Дані щодо загальної смертності хворих, які спостерігалися в центрі, за роками наведені в *табл. 3*.

У 2015 р. спостерігали статистично значуще вищу смертність пацієнтів з ЛГ, ніж в інші роки, за винятком 2014 р. Статистично значущої різниці за загальною смертністю між іншими роками ми не знайшли, в тому числі в перший рік пандемії, коли в Україні не було вакцини та масової вакцинації. Тобто пандемія не вплинула на смертність від усіх причин у хворих із ЛАГ та ХТЕЛГ. Загалом смертність навіть була дещо меншою, ніж в інші роки, – 2,9 %.

Отже, ми виявили, що в перший рік пандемії на COVID-19 захворіло близько 10,2 % пацієнтів із ЛАГ та ХТЕЛГ. Основним клінічним синдромом у 91 % з них була пневмонія. Лише 20,5 % хворих, що захворіли на COVID-19, потребували госпіталізації. 9,1 % потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та проведення інтенсивної ШВЛ. Усі ці пацієнти померли протягом першого

Таблиця 3

Смертність хворих з ЛАГ або ХТЕЛГ, які спостерігалися у центрі, за відповідний період

Рік	Кількість померлих	Частка померлих від загальної кількості пацієнтів із ЛАГ або ХТЕЛГ, %	Статистично значуща відмінність порівняно з 2015 р.
2014	1	4,2	Не значуща
2015	10	12,3	–
2016	7	4,9	0,043
2017	11	4,9	0,024
2018	13	4,0	0,004
2019	19	4,6	0,007
2020	14	2,9	<0,001

тижня госпіталізації. В загальній когорті пацієнтів з ЛАГ та ХТЕЛГ збільшення смертності за перший рік COVID-19 не спостерігали.

ОБГОВОРЕННЯ

Попри терапевтичні досягнення для деяких підгруп пацієнтів з ЛГ, загальний рівень смертності від ЛГ залишається високим [1]. Так середній показник смертності від ЛГ з урахуванням віку становив 7,9 на 100 000 осіб і збільшувався на 1,9 % за рік у період 1999–2019 рр. [9]. За даними найбільшого американського реєстру REVEAL, який охоплював 2635 пацієнтів із ЛГ, одно-, 3-, 5- і 7-річна виживаність з моменту діагностичної катетеризації правих відділів серця становила відповідно 85 %, 68 %, 57 % і 49 % [2]. Тобто дані щодо смертності хворих з ЛГ від усіх причин, отримані в нашому спостереженні, відповідають даним світової літератури.

У проспективному одноцентровому дослідженні, проведеному в Іспанії, оцінювали вплив COVID-19 на виживання пацієнтів з ЛГ. COVID-19 перенесли 63 пацієнти з ЛГ (41 – ЛАГ; 22 – ХТЕЛГ). Загальна смертність становила 9,5 % без відмінностей при стратифікації за гемодинамікою або оцінкою ризику ЛАГ. Такі результати були зіставними з даними нашого дослідження, в якому летальність від коронавірусної інфекції дорівнювала 9,1 %. В іспанському спостереженні померлі від COVID-19 були старші за віком ((73,6±5,0) проти (52,2±15,4) року; $p=0,001$) та мали більшу кількість супутніх захворювань [6]. Автори відзначають, що кількість звернень до експертного центру ЛГ зменшилася порівняно з попередніми 3 роками (123 проти 160; $p=0,002$).

В американському дослідженні кумулятивний показник захворюваності на COVID-19 в осіб з ЛАГ/ХТЕЛГ становив 2,9 випадку на 1000 пацієнтів, що було подібно до захворюваності загального населення США [10]. Серед пацієнтів з ЛАГ/ХТЕЛГ, в яких діагностували COVID-19, 30 % були госпіталізовані та 12 % померли [10]. Ці результати смертності дещо вищі, ніж у загальній популяції, але показник загальної смертності у хворих з ЛГ не відрізнявся від такого за роки, що передували пандемії.

У польському дослідженні оцінювали клінічний перебіг і вплив пандемії SARS-CoV-2 на частоту діагностики та терапію в усій польській популяції пацієнтів з ЛАГ (1134 хворих) і ХТЕЛГ (570 хворих), які отримували лікування за програмою Національного фонду охорони здоров'я [11]. Захворюваність на COVID-19 становила 3,8 % ($n=65$) (ЛАГ 4,1 %; ХТЕЛГ 3,2 %). Смертність від

COVID-19 становила 28 % (18/65 хворих). Ті, хто померли, були значно старшими та мали вищий функціональний клас ВООЗ, а також більше серцево-судинних супутніх захворювань – $4,0\pm 2,1$ проти $2,7\pm 1$ ($p=0,01$). Під час пандемії кількість щорічних нових встановлених діагнозів ЛГ зменшилася на 25–30 % порівняно із 2019 р. Відповідно зростання загальної смертності також спостерігали серед хворих з ЛГ (9,7 % проти 5,9 % до пандемії, $p=0,006$), тоді як ескалація специфічної терапії ЛАГ/ХТЕЛГ відбувалася рідше (14,7 % проти 21,6 % до пандемії).

За даними мережі референтних центрів Франції, захворюваність на COVID-19 становила 2,7 % у пацієнтів з ЛГ. Загалом захворіли 211 пацієнтів з ЛГ (з них 123 – з ЛАГ, 47 – з ХТЕЛГ, 41 – з іншими видами ЛГ), з них 40,3 % – хворіли амбулаторно, 32,2 % – госпіталізовані у звичайне відділення, 27,5 % – перебували в реанімації [12]. Серед госпіталізованих пацієнтів ($n=126$) 54 % отримували кортикостероїди, 37,3 % – високопоточковий кисень, 11,1 % – інвазивну вентиляцію легень. Правошлуночкова та гостра ниркова недостатність виникли у 30,2 та 19,8 % пацієнтів відповідно. Від COVID-19 померли 52 пацієнти (всі вони були госпіталізовані). Загальна смертність становила 24,6 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 18,8–30,5), внутрішньолікарняна смертність – 41,3 % (95 % ДІ 32,7–49,9). Це значно більше, ніж у нашому та іспанському спостереженнях. Хворі, які не вижили, були значно старшими, частіше чоловіками та мали супутні захворювання (цукровий діабет, хронічні респіраторні захворювання, системну гіпертензію, хронічні серцеві захворювання та/або хронічну ниркову недостатність) і тяжчий перебіг ЛГ під час останнього обстеження перед діагностикою COVID-19 (за функціональним класом та дистанцією 6-хвилинної ходьби; усі $p<0,05$). Використання специфічної терапії ЛАГ було подібним між тими, хто вижив і хто помер.

Дослідження, в яких вивчали захворюваність на COVID-19 та смертність у пацієнтів із ЛАГ та ХТЕЛГ, представлені у *табл. 4* [5]. Захворюваність становила 0,46–3,6 %, що було значно менше, ніж у нашому дослідженні – 10,1 %. За даними тестування на антитіла, у місті Нью-Йорк на коронавірус перехворіло 19,9 % населення, але офіційно зареєстрованих на 1 травня 2020 р. було лише близько 2 % [23]. Тобто захворюваність серед пацієнтів з ЛГ значно не перевищує захворюваність у загальній популяції. Відсоток госпіталізованих був значно більшим в інших спостереженнях: від 30 до 100 % проти 20,5 % в нашому спостереженні. За даними закордонних авторів, смертність від COVID-19 становила 0–45 %. Цікаво, що нижчий відсоток смертей спостерігали в найбільш ранніх

Таблиця 4

Дослідження, в яких вивчали захворюваність на COVID-19 в пацієнтів із ЛГ (адаптовано з [5])

Дослідження	Кількість центрів	Країна	Період дослідження	Популяція	N	Випадки COVID-19	Частота госпіталізації	Частота смерті
Sulica та співавт., 2021	1	США	Березень–травень 2020 р.	ЛАГ + ХТЕЛГ	11	3,1 %	81,8 %	45,4 %
Horn та співавт., 2020	32	США	Кінець березня 2020 р.	ЛАГ	13	–	53,8 %	7,7 %
Scuri та співавт., 2020	1	Італія	–	ЛАГ	4	–	100 %	0 %
Nuche та співавт., 2020	1	Іспанія	До 10 квітня 2020 р.	ЛАГ	10	2,9 %	70 %	0 %
Belge та співавт., 2020	47	28 країн світу	17 квітня – 10 травня 2020 р.	ЛАГ + ХТЕЛГ	70	–	70 %	19 %
Lee та співавт., 2020	58	США	17–24 квітня 2020 р.	ЛАГ + ХТЕЛГ	50	0,29 %	30 %	12 %
Farmakis та співавт., 2022	9	Греція	Лютий 2020 – серпень 2021	ЛАГ + ХТЕЛГ	18	3,6 %	44,4 %	22,2 %
Badagliacca та співавт., 2022	25	Італія	1 березня – 1 травня 2020 р.	ЛАГ	20	0,46 %	45 %	45 %
Godinas та співавт., 2021	Опитування пацієнтів	52 країн світу	Травень–червень 2020	ЛАГ + ХТЕЛГ	9	1 %	–	–
Montani та співавт., 2022	26	Франція	Лютий 2020 – квітень 2021	Прекапілярна ЛГ	211	2,7 %	59,7 %	24,6 %

спостереженнях, і це сприяло формуванню гіпотези, що особливості патофізіології ЛАГ та застосування специфічної терапії можуть мати протективне значення в разі коронавірусної інфекції. Так, у пацієнтів з ЛГ знижена експресія рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту 2, які є основним місцем входу для вірусу. Окрім того, в них послаблена перфузія легень, особливо, нижніх відділів. Хронічна терапія вазодилататорами, а особливо блокаторами рецепторів ендотеліну, може також захищати від розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому.

На думку I.T. Farmakis та G. Giannakoulas, на захворюваність та летальність від коронавірусної інфекції в пацієнтів з ЛГ впливає не сама наявність ЛГ, а супутні стани (наприклад, цукровий діабет, ожиріння, захворювання легень), вік та функціональні можливості. Окрім того, аналіз F. Resoгаго та співавторів показав, що захворюваність на COVID-19 та летальність від нього в загальній популяції дуже відрізнялися в різних країнах, навіть у межах одного Європейського континенту: Італії, Франції, Німеччині, Швеції,

Нідерландах [18]. Окрім того, значно відрізнялися навіть у середині однієї країни – в США між різними штатами: Нью-Йорк, Каліфорнія, Техас, Аляска [8]. Вважають, що дуже впливало на ці показники місце проживання (великі міста або сільська місцевість), оскільки скупченість населення в міській та сільській місцевості була різною [7]. Ці самі чинники могли мати значення і для пацієнтів з ЛГ, зокрема і через різну доступність спеціалізованої медичної допомоги в сільській та міській місцевостях.

Отже, дані літератури свідчать про дещо більшу частоту захворювання на COVID-19 серед пацієнтів із ЛГ, але відомості щодо впливу інфікування COVID-19 на перебіг захворювання та смертність є неоднорідними [13, 20, 21]. Наші дані свідчать, що у хворих із ЛГ летальність від COVID-19 була вищою (9,1 %), ніж у загальній українській популяції (2,4 %) [22], але загалом пандемія COVID-19 принципово не вплинула на смертність від усіх причин серед цієї категорії хворих. Такі дані узгоджуються із вищезгаданими даними літератури про перебіг захворювання в

цієї категорії хворих як у США, так і країнах Європи.

Обмеження дослідження

У цій роботі ми наводимо дані лише одного центру та одного реєстру. Наші дані, перш за все, базуються на верифікованих діагнозах COVID-19 (ми вимагали надати медичну документацію). Безумовно, що такий підхід міг занижити дані щодо захворюваності на COVID-19, адже частина пацієнтів могла хворіти в легкій формі та/або не робити підтверджувальних тестів на коронавірусну інфекцію. Окрім того, період спостереження охоплював ранній період пандемії, коли ще не було масової вакцинації. Можливо, що після вакцинування захворюваність та летальність від COVID-19 у пацієнтів з ЛГ була іншою.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Ю.С.; створення бази даних – О.Т., Ю.Б.; статистичний аналіз результатів – Г.Р., О.Т.; написання статті – Ю.С.; редагування статті – Ю.С., Г.Р.

Література

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320113.
2. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. Chest. 2012 Aug;142(2):448-56. doi: 10.1378/chest.11-1460.
3. Broberg CS, Kovacs AH, Sadeghi S, Rosenbaum MS, Lewis MJ, Carazo MR, Rodriguez FH 3rd, Halpern DG, Feinberg J, Galilea FA, Baraona F, Cedars AM, Ko JM, Porayette P, Maldonado J, Sarubbi B, Fusco F, Frogoudaki AA, Nir A, Chaudhry A, John AS, Karbassi A, Hoskoppal AK, Frischhertz BP, Hendrickson B, Bouma BJ, Rodriguez-Monserrate CP, Broda CR, Tobler D, Gregg D, Martinez-Quintana E, Yeung E, Krieger EV, Ruperti-Repilado FJ, Giannakoulas G, Lui GK, Ephrem G, Singh HS, Almeneisi HM, Bartlett HL, Lindsay I, Grewal J, Nicolarsen J, Araujo JJ, Cramer JW, Bouchardy J, Al Najashi K, Ryan K, Alshawabkeh L, Andrade L, Ladouceur M, Schwerzmann M, Greutmann M, Meras P, Ferrero P, Dehghani P, Tung PP, Garcia-Orta R, Tompkins RO, Gendi SM, Cohen S, Klewer S, Hascoet S, Mohammadzadeh S, Upadhyay S, Fisher SD, Cook S, Cotts TB, Aboulhosn JA. COVID-19 in Adults With Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2021 Apr 6;77(13):1644-55. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.023.
4. Das BB. COVID-19 and Pulmonary Hypertension in Children: What Do We Know So Far? Medicina (Kaunas). 2020 Dec 19;56(12):716. doi: 10.3390/medicina56120716.
5. Farmakis I, Giannakoulas G. Management of COVID-19 in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Heart Fail Clin. 2023 Jan;19(1):107-14. doi: 10.1016/j.hfc.2022.07.003
6. Hinojosa W, Cristo-Roperio MJ, Cruz-Utrilla A, Segura de la Cal T, López-Medrano F, Salguero-Bodes R, Pérez-Olivares C, Navarro B, Ochoa N, Arribas Ynsurriaga F, Escribano-Subias P. The impact of COVID-19 pandemic on pulmonary hypertension: What have we learned? Pulm Circ. 2022 Oct 1;12(4):e12142. doi: 10.1002/pul2.12142.
7. Huang Q, Jackson S, Derakhshan S, Lee L, Pham E, Jackson A, Cutter SL. Urban-rural differences in COVID-19 exposures and outcomes in the South: A preliminary analysis of South Carolina. PLoS One. 2021 Feb 3;16(2):e0246548. doi: 10.1371/journal.pone.0246548.
8. Jackson SL, Derakhshan S, Blackwood L, Lee L, Huang Q, Habets M, Cutter SL. Spatial Disparities of COVID-19 Cases and Fatalities in United States Counties. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 4;18(16):8259. doi: 10.3390/ijerph18168259.

ВИСНОВКИ

1. У перший рік пандемії COVID-19 за відсутності вакцинації захворіли на COVID-19 10,2 % пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією або хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією, основним клінічним синдромом у 91 % була пневмонія.

2. Лише у 20,5 % пацієнтів із легеневою гіпертензією, які захворіли на COVID-19, була потреба в госпіталізації та 9,1 % потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, де попри інтенсивну терапію та штучну вентиляцію легень усі вони померли протягом першого тижня госпіталізації.

3. У хворих із легеневою артеріальною гіпертензією або хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією пандемія COVID-19 не збільшила показник загальної смертності протягом першого року пандемії.

9. Kang M, Hart CM, Kempker JA, Veeraraghavan S, Trammell AW. Pulmonary hypertension mortality trends in United States 1999-2019. *Ann Epidemiol*. 2022 Nov;75:47-52. doi: 10.1016/j.annepidem.2022.09.001. Epub 2022 Sep 9.
10. Lee JD, Burger CD, Delossantos GB, Grinnan D, Ralph DD, Rayner SG, Ryan JJ, Safdar Z, Ventetuolo CE, Zamanian RT, Leary PJ. A Survey-based Estimate of COVID-19 Incidence and Outcomes among Patients with Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Impact on the Process of Care. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Dec;17(12):1576-82. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-521OC.
11. Mamzer A, Waligora M, Kopec G, Ptaszynska-Kopczynska K, Kurzyna M, Darocha S, Florczyk M, Mroczek E, Mularek-Kubzdela T, Smukowska-Gorynia A, Wrotynski M, Chrzanowski L, Dzikowska-Diduch O, Perzanowska-Brzeszkiewicz K, Pruszczyk P, Skoczylas I, Lewicka E, Blaszczyk P, Karasek D, Kusmierczyk-Droszcz B, Mizia-Stec K, Kaminski K, Jachec W, Peregud-Pogorzelska M, Doboszynska A, Gasior Z, Tomaszewski M, Pawlak A, Zablocka W, Ryczek R, Widejko-Pietkiewicz K, Kasprzak JD. Impact of the COVID-19 Pandemic on Pulmonary Hypertension Patients: Insights from the BNP-PL National Database. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 10;19(14):8423. doi: 10.3390/ijerph19148423.
12. Montani D, Certain MC, Weatherald J, Jaïs X, Bulfon S, Noel-Savina E, Nieves A, Renard S, Traclet J, Bouvaist H, Riou M, de Groote P, Mocerri P, Bertoletti L, Favrolt N, Guillaumot A, Jutant EM, Beurnier A, Boucly A, Ebstein N, Jevnikar M, Pichon J, Keddache S, Preda M, Roche A, Solinas S, Seferian A, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Savale L, Humbert M, Sitbon O; French PH Network PULMOTENSION Investigators. COVID-19 in Patients with Pulmonary Hypertension: A National Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Sep 1;206(5):573-83. doi: 10.1164/rccm.202112-2761OC.
13. Mishra A, Lal A, Sahu KK, George AA, Martin K, Sargent J. An Update on Pulmonary Hypertension in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Acta Biomed*. 2020 Nov 10;91(4):e2020155. doi: 10.23750/abm.v91i4.10698.
14. Mohammadi A, Balan I, Yadav S, Matos WF, Kharawala A, Gaddam M, Sarabia N, Koneru SC, Suddapalli SK, Marzban S. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Cureus*. 2022 Mar 2;14(3):e22770. doi: 10.7759/cureus.22770.
15. Morales-Demori R, Mallory GB, Chartan C, Coleman R, Ruiz F, Villafranco N, Whalen E, Varghese N. Outcomes of COVID-19 infection in pediatric pulmonary hypertension: A single-center experience. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Dec;56(12):3960-5. doi: 10.1002/ppul.25650.
16. Norderfeldt J, Liliequist A, Frostell C, Adding C, Agvald P, Eriksson M, Lönnqvist PA. Acute pulmonary hypertension and short-term outcomes in severe Covid-19 patients needing intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Jul;65(6):761-9. doi: 10.1111/aas.13819.
17. Nuche J, Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T, Jiménez López-Guarch C, Arribas Ynsaurriaga F, Escribano Subías P. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Sep;73(9):775-8. doi: 10.1016/j.rec.2020.05.015.
18. Pecoraro F, Luzi D. Open Data Resources on COVID-19 in Six European Countries: Issues and Opportunities. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 6;18(19):10496. doi: 10.3390/ijerph181910496.
19. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022 Apr 12;327(14):1379-91. doi: 10.1001/jama.2022.4402.
20. Ryan JJ, Melendres-Groves L, Zamanian RT, Oudiz RJ, Chakinala M, Rosenzweig EB, Gomberg-Maitland M. Care of patients with pulmonary arterial hypertension during the coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pulm Circ*. 2020 Apr 29;10(2):2045894020920153. doi: 10.1177/2045894020920153.
21. Wats K, Rodriguez D, Prins KW, Sadiq A, Fogel J, Goldberger M, Moskovits M, Tootkaboni MP, Shani J, Jacob J. Association of right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension with adverse 30-day outcomes in COVID-19 patients. *Pulm Circ*. 2021 Apr 19;11(2):20458940211007040. doi: 10.1177/20458940211007040.
22. <https://coronavirus.rbc.ua/ukr/news/ukraine-2021-godutret-vyrosla-smertnost-1618836438.html>
23. <https://www.governor.ny.gov/news/amid-ongoing-covid-19-pandemic-governor-cuomo-announces-results-completed-antibody-testing>

COVID-19 morbidity and its influence on death rate in patients with pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko, O.O. Torbas, Yu.A. Botsiuk, O.L. Rekovets

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

The aim – the COVID-19 pandemic influenced seriously on people life in all of the world, including patients with such hard-chronic diseases like pulmonary hypertension. The aim of our study was to evaluate the COVID-19 morbidity and its influence on mortality during the first 13 pandemic months in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Materials and methods. We provided the retrospective analysis of the patient data which were included in the center register before 31 March 2021. The evaluation of COVID-19 morbidity and mortality rate was done for the period

between 01 March 2020 and 31 March 2021 (the period without active vaccination in Ukraine). The information about virus disease had to be confirmed by source documents.

Results and discussion. Till 31 March 2021 the data of 494 patients with PAH/CTEPH were included in the register. 75 (15.2 %) patients died. During the follow-up period 44 patients suffered from COVID-19 (10.2 % among all (n=433) who were alive at 01 March 2020 or included in register after 01 March 2020). The most patients (91 %) with COVID-19 had the pneumonia, but only 9 (20.5 %) were hospitalized and 4 (9.1 %) were moved to the intensive care unit and died. In general PAH/CTEPH cohort the mortality rate was 2.9 % during the first 13 months of the pandemic. It did not significant differ with mortality rates in previous years, except 2015 year when the mortality rate was 12.3 %.

Conclusion. The COVID-19 mortality was higher in pulmonary hypertensive patients in comparison with general Ukrainian population. But COVID-19 pandemic did not influence significantly on mortality rate in general PAH/CTEPH cohort during the first 13 pandemic months.

Key words: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, COVID-19, pandemic, complications, mortality.

УДК 612.172.2:615.841:612.171.7:612.171.1
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.3847>

Стимуляційно-індукована кардіоміопатія в пацієнтів із постійною правошлуночковою стимуляцією та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка: характеристики, методи лікування та профілактика

Є.О. Перепека¹, М.М. Сичик^{1, 2}, О.М. Трембовецька¹,
В.В. Лазоришинець¹

¹ ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ

² Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ

Мета роботи – визначити частоту виникнення та описати характеристики стимуляційно-індукованої кардіоміопатії (СІКМП) у пацієнтів із постійною правошлуночковою стимуляцією (не менше 90 %) та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (≥ 50 %).

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 34 пацієнти з показаннями до постійного штучного ритмоведення шлуночків, яким імплантували штучний водій ритму серця з 2012 по 2022 рік (середній період контрольного спостереження $(44,97 \pm 28,45)$ міс). СІКМП визначалась, як зниження ФВЛШ < 45 % під час контрольного спостереження.

Результати та обговорення. Частота виникнення СІКМП в цьому дослідженні становила 26 %. Середнє значення ФВЛШ та кінцеводіастолічного індексу на момент контрольного огляду значно відрізнялися в групі СІКМП та без СІКМП: $(38,6 \pm 5,9)$ vs. $(53,5 \pm 5,7)$ % ($p < 0,001$) та $(97,9 \pm 20,75)$ vs. $(60,9 \pm 19,32)$ мл/м² ($p < 0,001$). Усі пацієнти з групи дослідження при проходженні контрольного спостереження були направлені на протокольне ехокардіографічне обстеження, під час якого досліджували внутрішньошлуночкову та міжшлуночкову асинхронію, фіксували кількість сегментів лівого шлуночка зі зниженою деформацією та обчислювали глобальну поздовжню деформацію лівого шлуночка (GLS). Значення цих параметрів значно відрізнялись між групами із СІКМП та без СІКМП: внутрішньошлуночкова асинхронія становила відповідно $(261,1 \pm 61)$ і $(146,1 \pm 62,8)$ мс ($p < 0,001$), міжшлуночкова асинхронія – $(91 \pm 36,4)$ і $(54,2 \pm 22,2)$ мс ($p = 0,014$), кількість сегментів зі зниженою деформацією – $8,1 \pm 2,6$ і $3,91 \pm 2,3$ ($p < 0,001$), GLS $-(9,7 \pm 2,6)$ і $-(14,9 \pm 3,4)$ % ($p < 0,001$). На момент контрольного огляду сигнал чутливості в групі СІКМП був значно знижений порівняно з пацієнтами зі збереженою ФВЛШ (відповідно $(6,26 \pm 4,02)$ і $(11,56 \pm 3,86)$ мВ; $p = 0,045$). Ширина стимульованого QRS у групі СІКМП була статистично значущо більшою (відповідно $(163 \pm 22,7)$ і $(150,8 \pm 14,5)$ мс; $p = 0,046$), і пацієнтів із частотно адаптованим режимом кардіостимуляції було більше в групі СІКМП (4 (40 %) vs. 2 (8 %), $p = 0,0305$).

Висновки. За отриманими даними, кардіоміопатія внаслідок правошлуночкової стимуляції розвивається скоріше миттєво в перші роки після імплантації ШВРС, аніж повільно прогресує з часом. Бівентрикулярна стимуляція ефективно усуває наслідки нефізіологічної правошлуночкової стимуляції, покращує систолічну функцію ЛШ. Стимуляція провідної системи серця може потенційно знизити ризики розвитку кардіоміопатії, зумовленої правошлуночковою стимуляцією в пацієнтів зі збереженою ФВЛШ.

Ключові слова: повна атріовентрикулярна блокада, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність, стимуляційно-індукована кардіоміопатія, удосконалення системи ритмоведення, ресинхронізаційна терапія.

Перепека Євген Олександрович, аспірант, лікар-хірург
<https://orcid.org/0000-0001-9755-8825>
E-mail: eugeneperpeka@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 3 квітня 2023 року

Шкідливість правошлуночкової стимуляції щодо погіршення клінічних наслідків була продемонстрована в таких дослідженнях, як MOST (Mode Selection Trial) [15] та DAVID (DDDR 70 vs VVI 40 pacing in the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) [18]. У першому з них у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла правошлуночкова (верхівкова) стимуляція збільшувала кількість епізодів хронічної серцевої недостатності (СН), фібриляції передсердь (ФП) та збільшення камер серця порівняно з групою передсердного режиму стимуляції (AAI). У дослідженні ж DAVID правошлуночкова стимуляція була пов'язана з частішими епізодами застійної СН і смертності, до того ж дослідження залучало пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ($\leq 40\%$), яким імплантували кардіовертери-дефібрилятори і в яких не було показано до штучного ритмоведення серця. Post hoc аналіз цих обох досліджень незалежно визначив поріг $> 40\%$ правошлуночкової стимуляції у двокамерному режимі (DDDR) як незалежний чинник госпіталізації через застійну серцеву недостатність [12, 15]. Сучасніші дані [2, 13] пропонують поріг правошлуночкової стимуляції $> 20\%$, як той, що може бути пов'язаний із розвитком СІКМП.

Перевагу бівентрикулярної стимуляції над правошлуночковою стосовно клінічних наслідків у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ продемонстровано в декількох дослідженнях, найвідомішим з яких є BLOCK-HF [6], в якому бівентрикулярна стимуляція мала значущу перевагу у кінцевих результатах (зменшення випадків зростання на $> 15\%$ кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка, подій СН та смертності). В сучасних клінічних настановах серцева ресинхронізаційна терапія (СРТ), на відміну від правошлуночкової стимуляції, рекомендована пацієнтам з атріовентрикулярною (АВ)-блокадою високого ступеня (зокрема пацієнтам із ФП) та СН зі зниженою ФВЛШ ($< 40\%$) для зниження показників смертності. При цьому в пацієнтів із невдалою спробою встановлення лівошлуночкового електрода коронарного синуса рекомендують застосовувати стимуляцію провідної системи серця (стимуляцію пучка Гіса), як альтернативу бівентрикулярній стимуляції при СРТ [8].

На відміну від пацієнтів із наявною систолічною дисфункцією до імплантації штучного водія ритму серця (ШВРС), в яких чітко встановлені ризики розвитку СІКМП внаслідок правошлуночкової міокардіальної стимуляції [18], у пацієнтів зі збереженою ФВЛШ частота виникнення та фактори ризику розвитку СН під впливом правошлуночкової стимуляції залишаються менш певними. Такі дослідження, як PREVENT-HF та BioPace [7,

14] не продемонстрували значної переваги бівентрикулярної СРТ над правошлуночковою стимуляцією в пацієнтів зі збереженою вихідною ФВЛШ щодо первинних кінцевих результатів – першої госпіталізації з приводу ХСН або смерті (BioPace) або зміни кінцеводіастолічного об'єму (КДО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцевосистолічного об'єму (КСО) ЛШ, ФВЛШ, мітральної недостатності та госпіталізації з приводу СН або інших серцево-судинних подій (PREVENT-HF). Однак інші автори [3, 20] повідомили про перевагу бівентрикулярної СРТ над правошлуночковою стимуляцією в пацієнтів зі збереженою ФВЛШ щодо протективного ефекту від негативного ремоделювання ЛШ (збільшення КСО ЛШ та зниження ФВЛШ) та збільшення госпіталізацій з приводу СН. Як показали нові дослідження, в яких порівнювали стимуляцію провідної системи серця (стимуляцію пучка Гіса та стимуляцію лівої ніжки пучка Гіса) із правошлуночковою міокардіальною стимуляцією [2, 13] – показники смертності з будь-яких причин, госпіталізація з приводу застійної СН та удосконалення до бівентрикулярної стимуляції були значно нижчими в групі стимуляції провідної системи, ніж у групі правошлуночкової стимуляції. Але можливість превентивного рутинного застосування як бівентрикулярної стимуляції, так і стимуляції провідної системи серця в пацієнтів зі збереженою ФВЛШ є обмеженою через різні причини – як економічні, так і технічні – тому правошлуночкова міокардіальна стимуляція залишається панівною при показаннях до постійного штучного ритмоведення шлуночків у пацієнтів зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Залучені в дослідження пацієнти мали відповідати таким критеріям: 1) згода на проведення всіх необхідних інструментальних методів дослідження; 2) вік не менше ніж 18 років на момент імплантації та не більш як 80 років на момент контрольного огляду; 3) первинна імплантація ШВРС (без попередніх замін джерела живлення або екстракцій ендокардіальних електродів); 4) наявність ехокардіографічних даних на момент імплантації ШВРС; 5) збережена ФВЛШ на момент імплантації ($\geq 50\%$); 6) сумарний відсоток шлуночкової стимуляції на момент огляду не менше 90% ; 7) відсутність некорегованої патології серця (клапанної, вродженої або коронарної тощо) в групі пацієнтів із кардіоміопатією. Загалом проаналізовано 130 медичних карт пацієнтів з 2016 по 2022 рік із попереднім діагнозом – АВ-блокада високого ступеня, синдром Фредеріка, а також

брадисистолічна форма ФП. Пацієнти, що погодились на обстеження та відповідали критеріям залучення, взяли участь у дослідженні. Пацієнти, що проходили контрольне спостереження для перевірки роботи ШВРС та погоджувались пройти повне обстеження і відповідали критеріям залучення – увійшли в групу дослідження. Отже, в дослідження залучено 34 пацієнти з показаннями до постійного штучного ритмоведення шлуночків, яким була виконана імплантація ШВРС із 2012 по 2022 рік у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України».

До інструментальних методів дослідження належали електрокардіографічні (ЕКГ), ехокардіографічні показники і параметри кардіостимуляції – як на момент імплантації ШВРС, так і на момент контрольного спостереження. Ширина комплексу QRS пацієнтів на момент надходження в лікарню і на постійному штучному ритмоведенні під час контрольного огляду вимірювали за відведенням 12-канальної ЕКГ, на якому комплекс був найширшим. Якщо під час госпіталізації не було електрокардіограми – ширина QRS вимірювалась на ЕКГ, найближчій до госпіталізації. Наявність базового ехокардіографічного дослідження під час або за декілька місяців до госпіталізації було обов'язковим критерієм для залучення пацієнта у дослідження. Окрім базових ехокардіографічних вимірювань розмірів порожнин серця, стану клапанів та ФВЛШ на момент контрольного огляду, розраховували показник «глобальна деформація» – в літературі його часто називають глобальний стрейн (GLS). Він визначався як середнє значення деформації всіх сегментів в усіх трьох відділах ЛШ (базальний, середній та апікальний), тобто як сума показників подовжньої деформації всіх сегментів ЛШ, розділена на кількість сегментів (17 сегментів). Топографічно представлялись всі 17 сегментів ЛШ у вигляді сумарної сегментарної схеми «око бика» із вказівкою значень показників подовжньої деформації – кількість сегментів зі зниженою деформацією фіксували у кожного пацієнта. «Міжшлуночкова асинхронія» визначалась як міжшлуночкова механічна затримка за імпульсно-хвильовою доплерографії – вимірювалась різниця між інтервалами між початком QRS та відкриттям аортального клапана та інтервалом між початком QRS та відкриттям клапана легеневої артерії. Внутрішньошлуночкова асинхронія вимірювалась за даними стрейн-ехокардіографії, як час від скорочення міжшлуночкової перегородки до сегмента ЛШ, що найбільше відставав. Також фіксували стандартні параметри кардіостимуляції (поріг, опір та чутливість на шлуночковому електроді) під час імплантації та на момент контроль-

ного огляду, тип кардіостимулятора, режим ритмоведення.

Безперервні змінні виражались як середнє \pm стандартне відхилення та категорійні змінні виражались у відсотках. Для статистичної обробки отриманих даних були застосовані як параметричні, так і непараметричні методи варіаційної статистики. Нормальний розподіл оцінювали за допомогою тесту Шапіро – Вілка. У разі нормального розподілу для порівняння варіаційних рядів використовували t-тест Стьюдента або U-test Манна – Вітні при невідповідності даних нормальному розподілу. Точний критерій Фішера використовувався для порівняння категорійних змінних.

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження увійшло 34 пацієнти із показаннями до постійної кардіостимуляції шлуночків, прооперованих у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» з 2012 по 2022 рік. Середній вік пацієнтів становив $(66,9 \pm 9,9)$ року (чоловіків – 22, 65%), середній період спостереження від імплантації до контрольного огляду становив $(44,9 \pm 28,4)$ міс. Більшість залучених пацієнтів ($n=33$, 97%) мали АВ-блокаду різного ступеня як показання до імплантації ШВРС: 2 (5%) з цих пацієнтів з післяопераційною (ятрогенною) АВ-блокадою, 2 (6%) пацієнти із АВ-блокадою внаслідок абляції АВ-з'єднання (як лікування при постійній формі тахісистолическої ФП) і 2 (6%) пацієнти із синдромом Фредеріка. В 1 (3%) пацієнта була брадисистолічна форма ФП, що потребувала штучного ритмоведення шлуночків. У 9 (26%) пацієнтів були такі патології серця: у 3 (9%) – ішемічна хвороба серця (ІХС), у 3 (8%) – аортальна вада серця (у 2 з них хірургічно корегована), у 3 (8%) – гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) (1 (3%) мав обструктивну форму, що не потребувала корекції, 2 (6%) – не обструктивну); в 1 (3%) – вроджена вада серця (корегований дефект міжшлуночкової перегородки). Всього 10 (28%) пацієнтів мали ті чи інші форми передсердних аритмій (ПА), гіпертонічну хворобу (ГХ) різного ступеня – 21 (62%) пацієнт, цукровий діабет (ЦД) – 4 (12%). Середня ФВЛШ на момент імплантації становила $(56,8 \pm 5,3)$ %, що було статистично значущо більше ніж на момент контрольного огляду $(49,2 \pm 8,9)$ % ($p=0,001$). Середній КДО на момент імплантації становив $(138,5 \pm 24,6)$ мл, на момент огляду – $(145,2 \pm 44,5)$ мл ($p=0,557$), КДІ – відповідно $(69,95 \pm 12,7)$ мл/м² і $(70,4 \pm 25,4)$ мл/м² ($p=0,742$). Середній діаметр лівого передсердя на момент імплантації становив $(43,7 \pm 5,1)$ мм, на момент огляду – $(44,06 \pm 4,9)$ мм

($p=0,805$); тиск у правому шлуночку – відповідно ($40,8\pm 6,6$) мм рт. ст. і ($38,06\pm 7,8$) мм рт. ст. ($p=0,091$). Середня ширина нативного комплексу QRS становила (120 ± 27) мс.

У порівняльному аналізі групи пацієнтів із КМП з групою пацієнтів зі збереженою ФВЛШ не було статистично значущої відмінності щодо віку, статі, площі поверхні тіла (ППТ), розподілу діагнозів як показань до імплантації ШВРС, наявності структурної патології серця, ІХС, ПА, ГХ, ЦД, ФВЛШ та тиску в правому шлуночку до імплантації ШВРС, ширини нативного комплексу QRS (табл. 1).

Середнє значення ФВЛШ на момент контрольного огляду значно відрізнялось в групах з СІКМП та без СІКМП (рис. 1) – ($38,6\pm 5,9$) і ($53,5\pm 5,7$) % ($p<0,001$). КДІ не відрізнявся статистично значущо між групами на момент імплантації [($69,95\pm 12,7$) vs. ($76,68\pm 11,74$) мл/м², $p=0,199$], але на момент контрольного спостереження різниця була значущою: ($97,9\pm 20,75$) vs. ($60,9\pm 19,32$) мл/м² ($p<0,001$). Діаметр ЛП на момент огляду, як і тиску в ПШ, відрізнялись значущо в групах [($47,00\pm 2,95$) vs. ($42,90\pm 5,07$) мм, $p=0,011$, та ($43,8\pm 8,8$) vs. ($35,6\pm 6,1$) мм рт. ст., $p=0,008$]. Всі пацієнти з групи дослідження при проходженні контрольного спостереження були

направлені на протокольне ехокардіографічне дослідження (табл. 2). Значення цих параметрів значно відрізнялись у групі СІКМП та без СІКМП: внутрішньошлуночкова асинхронія була значно більшою в групі СІКМП і становила ($261,1\pm 61,0$) vs. ($146,1\pm 62,8$) мс ($p<0,001$), міжшлуночкова асинхронія переважала в пацієнтів із кардіоміопатією – ($91,0\pm 36,4$) vs. ($54,2\pm 22,2$) мс ($p=0,014$). Середня кількість сегментів зі зниженою деформацією у групі СІКМП була значно більшою $8,1\pm 2,6$ vs. $3,91\pm 2,30$ ($p<0,001$), і глобальний поздовжній стрейн (GLS) значно знижений $-9,7\pm 2,6$ vs. $-14,9\pm 3,4$ ($p<0,001$) (рис. 2).

Пороги шлуночкової стимуляції та опори на шлуночковому електроді на момент імплантації і на момент огляду статистично не відрізнялись. Сигнал чутливості в групі СІКМП та без СІКМП не відрізнялись статистично значущо на момент імплантації, однак на момент огляду сигнал чутливості в групі СІКМП був значно знижений порівняно з пацієнтами зі збереженою ФВЛШ [відповідно ($6,26\pm 4,02$) vs. ($11,56\pm 3,86$) мВ, $p=0,045$]. Не у всіх пацієнтів вдалось зафіксувати сигнал шлуночкової чутливості, як на момент імплантації ($n=24$, 68 %), так і на момент огляду ($n=14$, 40 %), оскільки значна частина пацієнтів у групі дослідження були стимуляторозалежни-

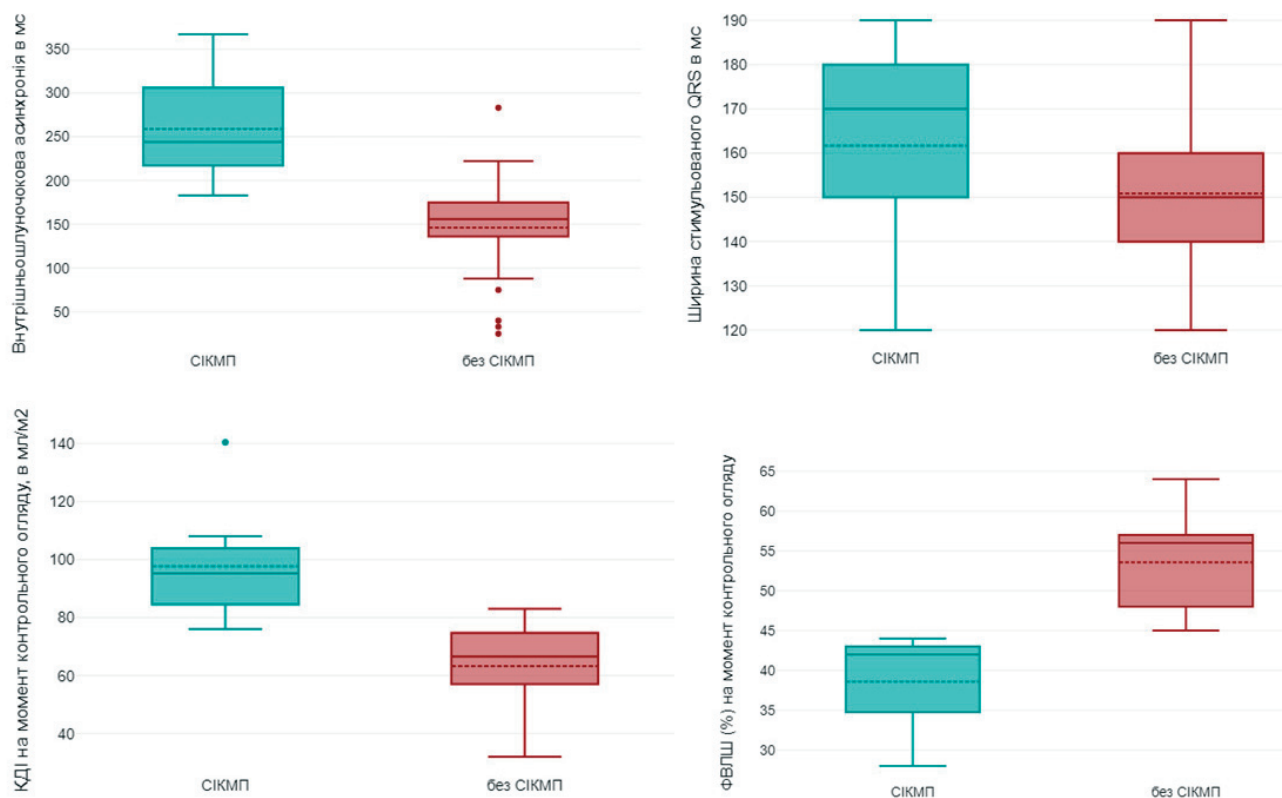


Рис. 1. Порівняння даних інструментальних методів досліджень у групах із СІКМП та без СІКМП.

Таблиця 1

Вихідні характеристики пацієнтів загальної вибірки та вибірки, стратифікованої за наявністю СІКМП

Показник	Загальна кількість (n=34)	Пацієнти із СІКМП (n=9)	Пацієнти без СІКМП (n=25)	P
Вік	66,9±9,9	63,6±10,8	68,2±9,3	0,108
ППТ, м ²	2,0009±0,26	2,025±0,25	1,99±0,27	0,723
Стать: чоловіки	22 (65 %)	8 (88 %)	14 (56 %)	0,1135
Період спостереження, міс	44,9±28,4	32,5±30,7	49,9±26,4	0,273
Період від імплантації до контрольного спостереження менш ніж 1 рік	7 (20 %)	5 (55 %)	2 (8 %)	0,0074
АВ-блокада різного ступеня:	34 (97 %)	8 (88 %)	25 (100 %)	0,2647
– післяопераційна (ятрогенна)	2 (6 %)	1 (10 %)	1 (4 %)	
– «ablate and pace»	2 (6 %)	1 (10 %)	1 (4 %)	
– синдром Фредеріка	2 (6 %)	1 (10 %)	1 (4 %)	
Брадисистолічна ФП	1 (3 %)	1 (10 %)	–	
Структурна патологія серця:	9 (26 %)	2 (22 %)	7 (28 %)	0,6896
– Аортальна вада	3 (9 %)	–	3 (12 %)	
– ГКМП	3 (9 %)	–	3 (12 %)	
– Вроджена вада серця	1 (3 %)	1 (11 %)	–	
ІХС	3 (9 %)	1 (11 %)	2 (8 %)	1
Передсердні аритмії	10 (28 %)	3 (33 %)	7 (28 %)	1
ГХ	21 (62 %)	5 (55 %)	16 (64 %)	0,7041
ЦД	4 (12 %)	–	4 (16 %)	0,3029
ФВЛШ на момент імплантації ШВРС, %	56,8±5,3	55,2±5,4	57,5±5,2	0,28
ФВЛШ на момент контрольного огляду, %	49,2±8,9	38,6±5,9	53,5±5,7	<0,001
КДО на момент імплантації ШВРС, мл	138,5±24,6	155,1±17,7	131±24,1	0,01
КДІ на момент імплантації ШВРС, мл/м ²	69,95±12,7	76,68±11,74	67,2±12,3	0,199
КДО на момент контрольного огляду, мл	145,2±44,5	195,4±39,8	125,4±29,1	0,001
КДІ на момент контрольного огляду, мл/м ²	70,4±25,4	97,9±20,75	60,9±19,32	<0,001
Діаметр ЛП на момент імплантації ШВРС, мм	43,7±5,1	45,7±3,8	42,9±5,4	0,105
Діаметр ЛП на момент контрольного огляду, мм	44,06±4,9	47±2,95	42,9±5,07	0,011
Тиск у ПШ на момент імплантації ШВРС, мм рт. ст.	40,8±6,6	43,7±6,2	38,6±6,3	0,135
Тиск у ПШ на момент контрольного огляду, мм рт. ст.	38,06±7,8	43,8±8,8	35,6±6,1	0,008
Ширина нативного QRS, мс	120±27	124,4±30,8	119,8±24,7	1
Морфологія нативного QRS (n=25)				
вузкий QRS	12 (46 %)	4 (44 %)	8 (30 %)	
БПНПГ	7 (28 %)	2 (22 %)	5 (19 %)	
БЛНПГ	1 (4 %)	1 (11 %)	–	
внутрішньошлуночкова затримка проведення	5 (20 %)	2 (22 %)	3 (11 %)	

ЛП – ліве передсердя; ПШ – правий шлуночок; БПНПГ – блокада правої ніжки пучка Гіса; БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Таблиця 2

Показники, визначені під час протокольного ехокардіографічного дослідження

Показник	Загальна кількість (n=34)	Пацієнти із СІКМП (n=9)	Пацієнти без СІКМП (n=25)	P
Глобальний поздовжній стрейн (-GLS), %	-13,50±3,95	-9,7±2,6	-14,9±3,4	<0,001
Внутрішньошлуночкова асинхронія, мс	178,4±80,7	261,1±61,0	146,1±62,8	<0,001
Кількість сегментів зі зниженою деформацією	5,06±3,05	8,1±2,6	3,91±2,30	<0,001
Міжшлуночкова асинхронія, мс	74,1±53,6	91,0±36,4	54,2±22,2	0,014

Таблиця 3

Характеристика кардіостимуляції пацієнтів загальної вибірки та вибірки, стратифікованої за наявністю СІКМП

Характеристика	Загальна кількість (n=34)	Пацієнти із СІКМП (n=9)	Пацієнти без СІКМП (n=25)	P
Поріг шлуночкової стимуляції на імплантації, В	1,0±0,8	0,74±0,19	1,10±0,92	0,37
Поріг шлуночкової стимуляції на момент огляду, В	0,91±0,34	0,71±0,18	0,98±0,35	0,081
Сигнал чутливості на шлуночковому електроді на момент імплантації, мВ	8,56±3,44	9,80±5,76	6,26±4,02	0,945
Сигнал чутливості на шлуночковому електроді на момент огляду, мВ	9,52±4,61	6,26±4,02	11,56±3,86	0,045
Опір на шлуночковому електроді на момент імплантації, Ом	605,0±147,1	628,0±214,2	598,17±129,00	0,88
Опір на шлуночковому електроді на момент огляду, Ом	503,2±62,1	499,50±62,12	504,6±78,8	1
Верхівкова правошлуночкова кардіостимуляція	9 (25 %)	3 (30 %)	6 (24 %)	0,6936
Ширина стимульованого QRS, мс	154,5±18,0	163,0±22,7	150,8±14,5	0,046
Однокамерний ШВРС	4 (12 %)	2 (22 %)	2 (8 %)	0,2809
Частотно адаптований ШВРС	6 (18 %)	4 (44 %)	2 (8 %)	0,0305

ми, в яких не було ознак наявності замісного ритму. Ширина стимульованого QRS у групі СІКМП була статистично значущо більшою (відповідно (163,0±22,7) vs. (150,8±14,5) мс, $p=0,046$) і пацієнтів із частотно адаптованим режимом кардіостимуляції було більше в групі СІКМП (відповідно 4 (44 %) vs. 2 (8 %), $p=0,0305$). Відмінностей у розподілі однокамерних і двокамерних типів ШВРС, а також не-верхівкової стимуляції правого шлуночка між групами не було (табл. 3).

ОБГОВОРЕННЯ

У нашому дослідженні частота виникнення СІКМП становила 26 %. За даними світової літератури, цей показник у пацієнтів із вихідною збереженою ФВЛШ варіює від 7,5 до 26 % [1, 10] залежно від різних факторів, зокрема від частки правошлуночкової стимуляції [10]. Середній час до виникнення СІКМП становив 29 місяців. У 5 (55 %) з 9 пацієнтів час від імплантації до контрольного спостереження, під час якого був вста-

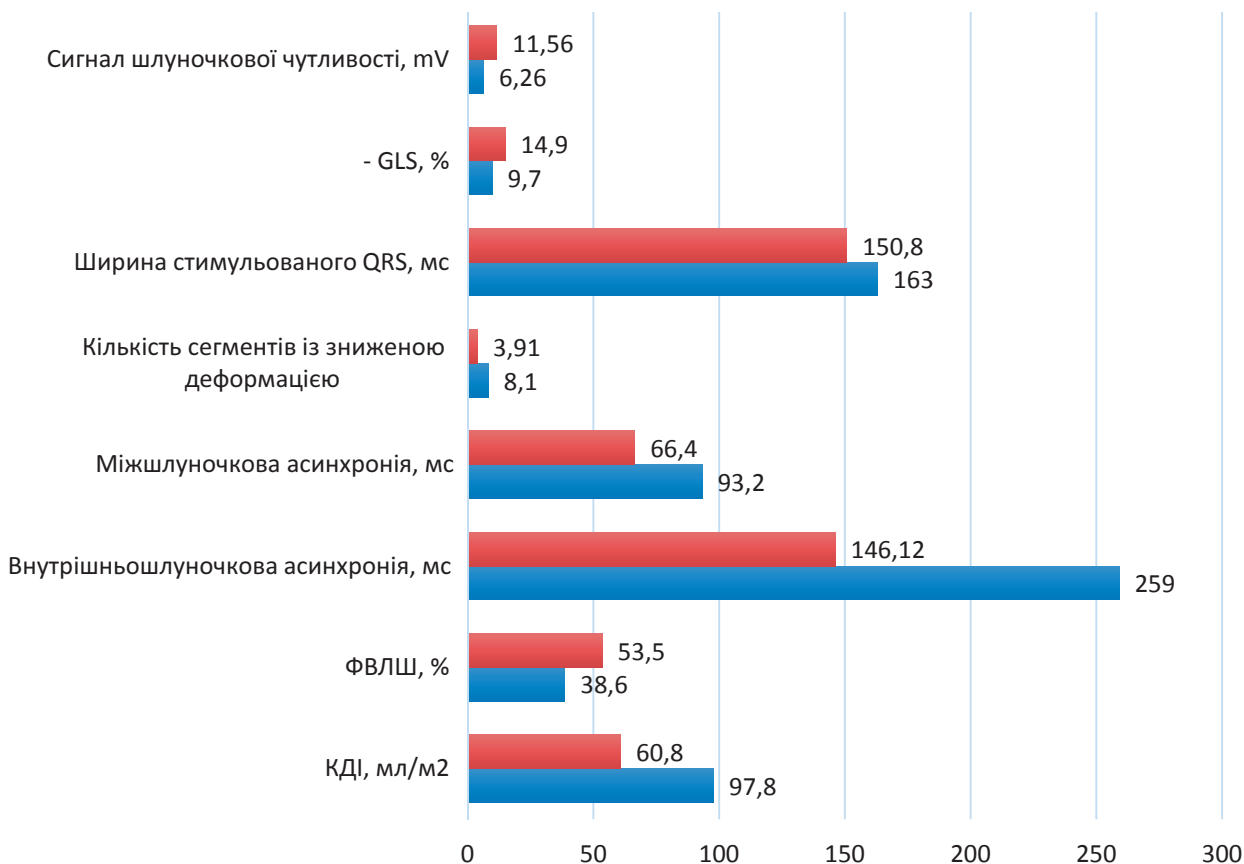


Рис. 2. Порівняльні характеристики пацієнтів із СІКМП та збереженою ФВЛШ на момент контрольного огляду.

новлений діагноз кардіоміопатії, був менше року. Як було продемонстровано Sung Woo Cho та співавторами [5] у великому ретроспективному дослідженні – показники ризику смерті з будь-яких причин та госпіталізації з приводу СН були значно вищими в пацієнтів із СІКМП. В нашому дослідженні зі 130 проаналізованих медичних карт пацієнтів зі збереженою вихідною (до імплантації) ФВЛШ та показаннями до постійного штучного ритмоведення шлуночків ми змогли зібрати дані 94 пацієнтів. У всіх цих пацієнтів імплантацію проводили починаючи з 2016 року та пізніше (лише у 2 пацієнтів пристрої були імплантовані раніше 2016-го: у 2012 і у 2015 роках) – час від дати імплантації становив у середньому (47,35±19,70) міс. Виявлено, що за час від імплантації померло 7 пацієнтів: 1 пацієнт помер від гострого порушення мозкового кровообігу; 1 – від онкології, 1 – ускладнення коронавірусу; 1 – ЦД, гангрени; у 2 – причина смерті була невідомою; 1 пацієнт помер раптово, але під час останнього ехокардіографічного дослідження ФВЛШ була 30 % – чи було зниження ФВЛШ в пацієнта пов’язане з правошлуночковою стимуляцією, неві-

домо. Так само невідомо, чи була кардіоміопатія у 2 пацієнтів із невідомою причиною смерті, тому неможливо оцінити реальну частку смерті від серцево-судинної патології, зокрема від прогресування СН у всій вибірці.

Оскільки всі пацієнти в нашому дослідженні мали постійне штучне ритмоведення шлуночків, то СІКМП визначали як зниження ФВЛШ < 45 % за відсутності інших причин (некорегована структурна, клапанна або коронарна патологія, інтоксикації), що могли б призвести до такого стану. В дослідження увійшли пацієнти зі структурною патологією – гіпертрофічною кардіоміопатією (n=3; 8 %), після хірургічної корекції клапанних вад серця (n=3; 8 %), або аортокоронарного шунтування (n=2; 6 %), або радикальної корекції вродженої вади серця (ушиття дефекту міжшлуночкової перегородки, n=1; 3 %). В групі СІКМП один пацієнт був із вродженою вадю серця, після радикальної корекції дефекту міжшлуночкової перегородки та з післяопераційною повною АВ-блокадою; один пацієнт був після аортокоронарного шунтування та з повною АВ-блокадою, в якого операція та імплантація ШВРС була за пів року до того, як була

виявлена кардіоміопатія – в обох пацієнтів спостерігали збережену ФВЛШ на момент імплантації, тому вони були залучені в дослідження. Всім пацієнтам в групі СІКМП проводили коронарографію (якщо така не виконувалась впродовж 12 місяців до контрольного спостереження) і, якщо пацієнт потребував втручання (стентування або аортокоронарне шунтування) – був виключений з групи дослідження: такий пацієнт був один у досліджуваній групі. Якщо ж на момент контрольного огляду реєстрували зниження ФВЛШ < 45 % та виключали виражену патологію коронарних судин, клапанного апарата (за даними ехокардіографії) або інші причини (інтоксикації тощо) – клінічний стан пацієнта описували як СІКМП, незалежно від клінічних проявів.

На сьогодні немає єдиної думки щодо факторів ризику виникнення СІКМП [1, 5, 10], але більшість досліджень сходяться на тому, що ширина стимульованого комплексу QRS і значний відсоток (> 20 %) правошлуночкової стимуляції є незалежними предикторами розвитку СІКМП. Щодо встановлення предикторів виникнення СІКМП на матеріалах нашого дослідження – має бути проведений мультиваріабельний регресивний аналіз, але вибірка дослідження є значно меншою порівняно з іншими подібними дослідженнями, в яких були представлені дані такого аналізу. Хоча і внутрішньошлуночкова, і міжшлуночкова асинхронія, як і кількість сегментів зі зниженою деформацією були значно більшою в групі СІКМП (табл. 3), навряд чи можна оцінювати ці показники як потенційні фактори ризику виникнення СІКМП – скоріше значна відмінність у досліджуваних групах була наслідком прогресування СН, негативного ремоделювання порожнин серця. Хоча для точної відповіді на запитання, що є причиною, а що наслідком СІКМП – такі вимірювання (асинхронія, глобальна деформація) мали б бути проведені на момент імплантації ШВРС, але це дослідження є більше ретроспективним.

У нашій досліджуваній групі у 2 пацієнтів із СІКМП удосконалили системи ритмоведення: із двох запропонованих варіантів – бівентрикулярна СРТ або стимуляція провідної системи серця – обидва пацієнти обрали бівентрикулярну ресинхронізаційну терапію. Через 1 місяць після удосконалення системи ритмоведення у них значно покращився функціональний статус та зросла ФВЛШ: в одного пацієнта з 37 % до 44 %, в іншого з 34 % до 51 %. Бівентрикулярна стимуляція заре-

комендувала себе як ефективний метод лікування СН внаслідок асинхронії при міокардіальній правошлуночкової стимуляції [16]. Останнім часом з'являється все більше публікацій на тему успішного застосування стимуляції провідної системи серця при удосконаленні системи ритмоведення в пацієнтів із СІКМП [4, 11, 17, 19]. З нашого досвіду застосування стимуляції провідної системи серця в пацієнтів із брадіаритміями, що потребували постійної шлуночкової кардіостимуляції та мали збережену ФВЛШ – у жодного пацієнта ФВЛШ не погіршилася за час контрольного спостереження при аналізі віддалених результатів у цих пацієнтів [(36,35±29,65) міс] [9]. Тому вбачаємо за цією методикою майбутнє у профілактиці розвитку кардіоміопатії, спричиненої нефізіологічним патерном скорочення шлуночків при традиційній правошлуночкової кардіостимуляції, однак порівняльний аналіз результатів застосування правошлуночкової стимуляції і стимуляції провідної системи потрібно провести.

ВИСНОВКИ

За даними нашого дослідження у більш ніж четвертій частині пацієнтів зі збереженою вихідною фракцією викиду лівого шлуночка з постійною правошлуночковою міокардіальною стимуляцією розвиваються ознаки стимуляційно-індукованої кардіоміопатії. У більш ніж половини (55 %) з цих пацієнтів час від імплантації до встановлення діагнозу стимуляційно-індукованої кардіоміопатії становить менше року. Тому, на нашу думку, кардіоміопатія внаслідок правошлуночкової стимуляції розвивається скоріше миттєво в перші роки після імплантації штучного водія ритму серця, аніж повільно прогресує з часом. Мультифакторний регресивний аналіз факторів ризику розвитку стимуляційно-індукованої кардіоміопатії ще має бути проведений на отриманих клінічних даних. Удосконалення системи ритмоведення до бівентрикулярної при стимуляційно-індукованій кардіоміопатії має позитивний клінічний результат із покращанням систолічної функції та зворотним ремоделюванням лівого шлуночка. Стимуляція провідної системи серця може стати перспективним методом для запобігання наслідкам нефізіологічної правошлуночкової стимуляції та розвитку стимуляційно-індукованої кардіоміопатії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, дизайн дослідження – В.Л.; збір матеріалу – Є.П., О.Т., статистичне опрацювання матеріалу – Є.П., М.С.; огляд літератури, написання статті – Є.П.; аналіз даних – Є.П., О.Т., В.Л.; редагування тексту – М.С.

Література

1. Abdelmohsen Sayed M, Abd El Fatah Badran H, Khaled S, Effat Fakhry E. Predictors of right ventricular pacing-induced left ventricular dysfunction in pacemaker recipients with preserved ejection fraction. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2022 Sep;33(3):312-8. English. doi: 10.1007/s00399-022-00880-w.
2. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2319-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.048>
3. Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, Poulsen SH, Egeblad H, Nielsen JC. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Oct;12(10):767-72. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/136>.
4. Chen Z, Zhou X, Ma X, Chen K. Recruitment of the cardiac conduction system for optimal resynchronization therapy in failing heart. *Front Physiol.* 2022 Dec 15;13:1045740. doi: 10.3389/fphys.2022.1045740.
5. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, Kim JS, Park SJ. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019 May;21(5):643-51. doi: 10.1002/ejhf.1427.
6. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013 Apr 25;368(17):1585-93. doi: 10.1056/NEJMoa1210356.
7. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, Wittenberg M, Wuensch D, Blanc JJ; BioPace study group. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace.* 2014 Mar;16(3):354-62. doi: 10.1093/europace/eut343.
8. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo J-C, Delgado V, Diller G-P, Carsten WI, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2021 Sep 14;42(35):3427-520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
9. Perpeka EO, Kravchuk BB. Results of Using Various Conduction System Pacing Options in Patients with Bradyarrhythmia. *Ukr J Cardiovasc Surg.* 2022;30(4):94-103. [https://doi.org/10.30702/ujcv/22.30\(04\)/PK064-94103](https://doi.org/10.30702/ujcv/22.30(04)/PK064-94103)
10. Perla HT, Chandra Srinath Patloori S, Manickavasagam A, Chase D, Roshan J. Do the predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy add up? *Indian Heart J.* 2021 Sep-Oct;73(5):582-7. doi: 10.1016/j.ihj.2021.07.011.
11. Rademakers LM, Bouwmeester S, Mast TP, Dekker L, Houthuizen P, Bracke FA. Feasibility, safety and outcomes of upgrading to left bundle branch pacing in patients with right ventricular pacing induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022 Jun;45(6):726-32. doi: 10.1111/pace.14515.
12. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, O'Neill GP, Rothbart S, Martins JB, Roelke M, Steinberg JS, Greene HL; DAVID Investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm.* 2005 Aug;2(8):830-4. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.05.015.
13. Sharma PS, Patel NR, Ravi V, Zalavadia DV, Dommaraju S, Garg V, et al. Clinical outcomes of left bundle branch area pacing compared to right ventricular pacing: Results from the Geisinger-Rush Conduction System Pacing Registry. *Heart Rhythm.* 2022;19(1):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.033>
14. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, Wiegand U, Concha JF, Navarro X, Navarro-López F, de Teresa E. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail.* 2011 Jun;13(6):633-41. doi: 10.1093/eurjhf/hfr041. PMID: 21613427.
15. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA; MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23):2932-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000072769.17295.B1.
16. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, Henein M. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol.* 2009 May 1;103(9):1280-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.023
17. Vijayaraman P, Herweg B, Dandamudi G, Mittal S, Bhatt AG, Marcantoni L, Naperkowski A, Sharma PS, Zanon F. Outcomes of His-bundle pacing upgrade after long-term right ventricular pacing and/or pacing-induced cardiomyopathy: Insights into disease progression. *Heart Rhythm.* 2019 Oct;16(10):1554-61. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.03.026.
18. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
19. Ye Y, Wu S, Su L, Sheng X, Zhang J, Wang B, Sharma PS, Ellenbogen KA, Su Y, Chen X, Fu G, Huang W. Feasibility and Outcomes of Upgrading to Left Bundle Branch Pacing in Patients With Pacing-Induced Cardiomyopathy and Infranodal Atrioventricular Block. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jun 14;8:674452. doi: 10.3389/fcvm.2021.674452.
20. Yu CM, Fang F, Luo XX, Zhang Q, Azlan H, Razali O. Long-term follow-up results of the pacing to avoid cardiac enlargement (PACE) trial. *Eur J Heart Fail.* 2014 Sep;16(9):1016-25. doi: 10.1002/ejhf.157.

Pacing-induced cardiomyopathy in patients with permanent right ventricular pacing and preserved left ventricle systolic function: characteristics, methods of treatment and prevention

E.O. Perepeka¹, M.M. Sychyk^{1,2}, O.M. Trembovetska¹, V.V. Lazoryshynets¹

¹ National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the frequency of occurrence and describe the characteristics of pacing-induced cardiomyopathy (PICM) in patients with permanent right ventricular pacing (at least 90 %) and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) (≥ 50 %).

Materials and methods. The study included 34 patients with indications for permanent ventricular pacing who had pacemaker implantation from 2012 to 2022 (mean follow-up period was 44.97 ± 28.45 months). PICM was defined as a decrease in LVEF < 45 % during follow-up.

Results and discussion. The incidence of PICM in this study was 26 %. The average value of LVEF and EDI at the time of the control follow-up was significantly different in the PICM group and non-PICM group: 38.6 ± 5.9 vs. 53.5 ± 5.7 % ($p < 0.001$) and 97.90 ± 20.75 vs. 60.90 ± 19.32 ml/m² ($p < 0.001$). All patients from the study group during follow-up went through protocol echocardiography, at which intraventricular and interventricular asynchrony were examined, the number of left ventricular segments with reduced deformation were fixed, and the global longitudinal deformation of the left ventricle (GLS) was calculated. The values of these parameters differed significantly in the PICM group and non-PICM group: intraventricular asynchrony was 261.1 ± 61.0 vs. 146.1 ± 62.8 ms ($p < 0.001$), interventricular asynchrony 91.0 ± 36.4 vs. 54.2 ± 22.2 ms ($p = 0.014$), the number of segments with reduced deformation 8.1 ± 2.6 vs. 3.91 ± 2.30 ($p < 0.001$), GLS -9.7 ± 2.6 vs. -14.9 ± 3.4 ($p < 0.001$). At the time of the follow-up examination, sensitivity on ventricular lead in the PICM group was significantly reduced compared to patients with preserved LVEF (6.26 ± 4.02 vs. 11.56 ± 3.86 mV; $p = 0.045$). The paced QRS width in the PICM group was significantly greater (163.0 ± 22.7 vs. 150.8 ± 14.5 ; $p = 0.046$) and there were more patients with rate-adapted cardiac pacing in the PICM group (4 (40 %) vs. 2 (8 %)), $p = 0.0305$.

Conclusions. According to the obtained data, cardiomyopathy due to right ventricular pacing develops rather instantaneously in the first years after PM implantation, rather than slowly progressing over time, although a multivariate regression analysis of risk factors for the development of PICM has yet to be performed on the obtained clinical data. Biventricular pacing effectively eliminates the consequences of non-physiological right ventricular myocardial pacing, improves LV systolic function. Conduction system pacing may potentially reduce the risk of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with preserved LVEF.

Key words: complete atrio-ventricular block, left ventricular ejection fraction, heart failure, pacing-induced cardiomyopathy, upgrade of pacemaker, cardiac resynchronization therapy.

УДК 616.132.2-005.6-06:[616.988:578.834]-089.819
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.4855>

Проблема госпітальних тромбозів коронарних артерій у пацієнтів із COVID-19 на тлі інтенсивної антитромботичної терапії

Д.І. Беш^{1, 2}, М.Ю. Соколов³, Д.Д. Зербіно², О.І. Бойко⁴

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова»

³ ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

⁴ КНП ЛОР «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»

Інфаркт міокарда щороку забирає життя сотні тисяч пацієнтів. Сучасні медикаментозні та інструментальні методи лікування значно зменшили ці показники, однак є група пацієнтів, які попри лікування мають повторні епізоди тромбозу коронарних судин, що часто призводить до смерті. Під час пандемії COVID-19, незважаючи на адекватну антикоагулянтну терапію, частина пацієнтів мали повторні епізоди тромбозів судин мозку, серця, легень та інших органів.

У статті представлено клінічний випадок лікування пацієнта, що надійшов у відділення кардіології та реперфузійної терапії, з підтвердженим діагнозом вірусної хвороби COVID-19, на фоні якої розвинувся гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST. Було проведено ургентну коронарографію з тромбаспірацією та стентуванням інфарктзалежної правої коронарної артерії, а також оптимальне медикаментозне лікування із застосуванням потрібної антитромботичної терапії. Стан було стабілізовано, відбулась резолуція сегмента ST. Через кілька днів стан пацієнта повторно погіршився, виникали болі в грудній клітці, що супроводжувались елевацією сегмента ST. На повторній коронарографії виявлено повторний тромбоз правої коронарної артерії.

Механізм тромбозу при COVID-19 до сьогодні остаточно не з'ясований. Безпосередній вплив вірусу тканини, активація прозапальної системи та системи коагуляції, блокування вазодилатації, зниження активності фібринолізу призводять до тромбозу судин серця, легень та головного мозку.

Ключові слова: COVID-19, тромбоз коронарних артерій.

У кінці 2019 року людство зустрілось з новим вірусом, який з часом викликав пандемію та забрав життя понад 5 мільйонів людей в усьому світі. Йдеться про SARS-CoV-2 – РНК-вмісний вірус, що викликає у людей розвиток важкого гострого респіраторного синдрому (COVID-19). У 80 % інфікованих пацієнтів ця хвороба проявляється звичайними симптомами гострого респіраторного захворювання (аносмія, кашель, порушення носового дихання, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр,

болі в м'язах і суглобах, шлунково-кишкові розлади) та має сприятливий прогноз [1]. 20 % пацієнтів мають важкий перебіг із розвитком пневмонії, що проявляється задишкою, надсадним сухим чи вологим кашлем, зниженням показника сатурації, погіршенням самопочуття та венозними і артеріальними тромбозами [1, 4]. Це пов'язано з гіперактивністю запальної імунної відповіді, що в більшості призводить до розвитку септичного перебігу хвороби та смерті пацієнта.

Беш Дмитро Ігорьович, к. мед. н., доцент кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
E-mail: beshd@hotmail.com

Стаття надійшла до редакції 15 березня 2023 року

Частим і небезпечним для життя ускладненням COVID-19 є тромбоемболія [8]. Переважно це венозні тромбози, однак з'являється все більше інформації про ураження артерій серця та головного мозку. Механізм мікро- та макротромбозів на сьогодні до кінця не вивчений, але є дві основні теорії. Перша – це пряма дія вірусу на ендотелій судин та його пошкодження. Однак під час проведення автопсій не було виявлено РНК вірусу в серцевому м'язі в пацієнтів, що померли внаслідок розвитку гострого інфаркту міокарда чи міокардиту. Інша теорія – це надмірна активація прозапальних цитокінів, що призводить до гіперкоагуляції [5].

SARS-CoV-2 має схильність до ураження легень, серця, нирок, головного мозку, проникаючи в клітину через ACE2 рецептори [10], а також до ураження судин цих органів. Окрім безпосередньої дії вірусу на ендотеліальні клітини судин та їхнє пошкодження, відбувається запуск каскаду активації системи цитокінів та блокування ендотеліальної вазодилатації [10]. Це призводить до прозапального процесу, активації прокоагулянтної та проліферативної систем, а також зниження активності фібринолізу. Пошкодження вірусом ендотелію спричиняє активацію тканинного фактора та колагену, що своєю чергою запускає каскад реакцій утворення тромбіну, перетворення фібриногену у фібрин та утворення тромбів [13].

Внаслідок надмірної активації прозапальної системи організму людини та викиду великої кількості прозапальних цитокінів збільшується ризик виникнення тромбозів, оскільки імунна система тісно пов'язана з гомеостазом. Активація моноцитів, макрофагів та нейтрофілів призводить до підвищеного зсідання крові. Інтерлейкін (IL)-6, інтерферон (IFN)- γ та IL-2 – одні з найбільш активних цитокінів. IL-6 та IFN- γ збільшують продукцію та активність тромбоцитів, уражають ендотелій судин, що збільшує ризик тромбозу, а IL-2 може зменшувати фібриноліз [10, 13]. Рівні додаткових маркерів зсідання та запалення також можуть бути значно підвищені при SARS-CoV-19, зокрема феритин, фактор фон Віллебранда (VWF), С-реактивний білок (CRP), комплемент (C2 і C4) – вони підвищують активність тромбіну, фібриногену і фактора XIII та сприяють розвитку тромбозів. Анафілатоксини C3a і C5a через свою прозапальну активність є одними з основних причин синдрому цитокінового шторму, а також спричиняють прямий лізис клітин, що може ініціювати активацію системи зсідання крові [3, 13].

Одним із найнебезпечніших ускладнень COVID-19 є ураження міокарда (від 5 до 38 % госпіталізованих пацієнтів) [2, 12]. Це ускладнення пов'язане з високою смертністю. В групі ризику пацієнти, які в анамнезі мають гіпертонічну хворобу,

стенокардію, пароксизмальні чи постійні форми аритмії, цукровий діабет та ожиріння. Розвиток ускладнень також залежить від вчасного звернення за допомогою та надання відповідного медикamentозного лікування. Для профілактики тромбозів та зменшення ризику розвитку ускладнень, зокрема інфаркту міокарда, інсульту та навіть смерті, у пацієнтів з групи ризику рекомендували використовувати антикоагулянти.

Клінічні дослідження показали, що використання антикоагулянтів у пацієнтів хворих на COVID-19 з профілактичною метою чи в терапевтичних дозах зменшує летальність та знижує ризик переведення пацієнтів на апарат штучної вентиляції легень [8]. На сьогодні в практиці лікування пацієнтів з COVID-19 використовують декілька антикоагулянтів, але даних щодо дози та тривалості застосування мало [9]. Однак є певна група пацієнтів, у яких, незважаючи на отримання відповідного протокольного лікування, розвинувся гострий тромбоз артерій.

Описано багато випадків гострого інфаркту міокарда в пацієнтів, які отримували відповідну антитромбоцитарну й антикоагулянтну терапію. У частини пацієнтів тромбози були повторними. Для профілактики ускладнень важливе значення має обізнаність лікаря у фармакологічних та фармакодинамічних властивостях антитромботичних засобів, а також їхньої взаємодії з іншими лікарськими засобами, що використовуються у пацієнтів з COVID-19. Цитокіновий шторм і запалення, гіперкоагуляція, швидке погіршення функції нирок або печінки, велика кількість препаратів різних груп, які вводять пацієнтам, можуть призвести або до збільшення ризику кровотечі, або до резистентності антикоагулянтної терапії [7].

Нові оральні коагулянти, клопідогрель, тикагрелор та більшість противірусних препаратів проходять метаболізм у печінці за допомогою системи P- gp і CYP450, тому можуть змінювати фармакокінетику один одного, що призводить до зниження ефективності лікування. Ці та інші відомі особливості взаємодії препаратів потрібно враховувати в пацієнтів із важким та особливим перебігом хвороби. Однак потрібно наголошувати на тому, що пацієнти повинні продовжувати лікування рекомендованою антигіпертензивною терапією та ліпідознижувальними препаратами протягом усього періоду розвитку захворювання [7].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт К., 65 років, звернувся до сімейного лікаря на 5-й день хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до 39 °С, загальну слаб-

Таблиця 1

Результати обстеження в приймальному відділенні

№	Обстеження (02.04.2021 р. 19.00)	Результат	№	Обстеження	Результат
1	АТ	140/90 мм рт. ст.	4	ЕКГ	Елевація сегмента ST у II, III, aVF
2	ЧСС	70 за 1 хв	5	Тропоніновий тест	Міоглобін – позитивний Тропонін I – позитивний
3	ЧДР	24 за 1 хв	6	SpO ₂	90 %

кість, головний і м'язовий біль, надсадний сухий кашель, задишка. При аускультативі – в легенях ослаблене везикулярне дихання з обох сторін. Сатурація кисню в крові 91–92 %, артеріальний тиск (АТ) – 150/90 мм рт. ст., частота скорочень серця (ЧСС) – 80 за 1 хв, частота дихальних рухів (ЧДР) – 22 за 1 хв, температура тіла 38,2 °С. За даними комп'ютерної томографії (КТ) – двобічна полісегментарна пневмонія. Позитивний ПЛР-тест на COVID-19. В аналізі крові незначні зміни (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, підвищений рівень С-реактивного протеїну (С-РП) та прокальцитоніну).

Пацієнта госпіталізовано у профільне відділення міської лікарні та призначено протокольне лікування, що включало противірусні, антикоагулянти, інгібітори протонної помпи, глюкокортикоїди, антибіотики, зволожений кисень. Упродовж наступних п'яти днів лікування загальний стан пацієнта покращувався. Симптоми хвороби зменшувались, сатурація кисню в межах 94–95 %. На шостий день перебування в стаціонарі стан пацієнта погіршився. З'явилися скарги на болі в грудній клітці, що не зменшувались після прийому нітрогліцерину. На ЕКГ – ознаки гострої ішемії міокарда (підйом сегмента ST у відведеннях II, III, AVF, з

-реципрокною депресією в I та AVL). З анамнезу відомо, що в пацієнта була гіпертонічна хвороба протягом 5 років, лікувався несистематично. Скарг на болі в грудній клітці в анамнезі не було. Пацієнта переведено в лікарню з можливістю проведення невідкладної реваскуляризації з діагнозом «Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST. Коронавірусна хвороба. Позашпитальна двобічна пневмонія» для подальшого лікування.

На момент надходження у приймальне відділення ангінозні болі, незважаючи на наркотичні анальгетики, утримувались (від початку больового синдрому минуло менше ніж 2 години). Загальний стан пацієнта важкий, свідомість ясна. Дані обстеження в приймальному відділенні представлено у *табл. 1*.

Призначено лабораторне обстеження (*табл. 2*).

Отримано згоду та проведено коронарографію (через дві години від початку больового синдрому). При її проведенні виявлено тромботичну оклюзію правої коронарної артерії на межі медіального та дистального сегментів. Уведено гепарин 100 ОД на 1 кілограм маси тіла, дано навантажувальну дозу тикагрелор 180 мг (навантажувальну дозу ацетилсаліцилової кислоти та статину пацієнт отримав перед коронарографією). Проведено

Таблиця 2

Результати лабораторного обстеження

№	Показник	Результат	№	Показник	Результат
1	Гемоглобін	125 г/л	10	Загальний білірубін	18
2	Еритроцити	$3,5 \cdot 10^{12}$	11	АлТ	38,2 Од/л
3	Лейкоцити	$11,7 \cdot 10^9$	12	АсТ	26,8 Од/л
4	ШОЕ	24 мм/год	13	Холестерин	3,8 ммоль/л
5	Тромбоцити	$210 \cdot 10^9$	14	ХС ЛПНЦ	1,5 ммоль/л
6	Загальний білок	68 г/л	15	Д-димер	580 нгФЕО/мл
7	Сечовина	6,9 ммоль/л	16	Протромбіновий індекс	92 %
8	Креатинін	113 мкмоль/л	17	Тромбіновий час	12,6 с
9	С-РП	21 мг/л	18	Міжнародне нормалізоване відношення	2,8

Таблиця 3

Показники в динаміці

№	Обстеження	02.04 21:30	03.04 3:00	03.04 4:00	04.04 06:00	05.04 10:00
1	АТ, мм рт. ст.	130/80	150/80	130/80	150/80	120/80
2	ЧДР за 1 хв	24	24	24	24	26
3	ЧСС за 1 хв	78	72	72	72	84
4	SpO ₂ , %	92	88	92	88	86
5	ЕКГ	Зниження сегмента ST	Без негативної динаміки	Без змін	Елевація сегмента ST	Без негативної динаміки
6	Болі в ділянці серця	Немає	Рецидив болю	Немає	Рецидив болю	Немає
7	Загальний стан	Середньо важкий	Погіршився	Покращився	Погіршився	Стабільно важкий

серію тромбоаспірацій. Для подальшого аналізу отриманий матеріал зафіксували в формаліні з метою гістологічного дослідження. Після тромбоаспірації візуалізувався гемодинамічно значущий стеноз у місці оклюзії з пристінковим тромбуванням. Було прийнято рішення встановити елютинг-стент розміром 3,5×28 мм. Просвіт коронарної артерії відновлено, досягнуто кровоплину на рівні ТІМІ 3. В інших судинах серця на момент проведення процедури змін не виявлено. Призначено лікування: P2Y₁₂ інгібітор, статин у високій дозі, ацетилсаліцилова кислота, інгібітор протонної помпи, антикоагулянт, антибіотики, пролонговані глюкокортикоїди, постійна інфузія кисню через маску.

Після проведеної процедури загальний стан пацієнта покращився, за груднинні болі минули, відбулась резолюція сегмента ST. На наступний день у пацієнта виникли рецидиви болю в ділянці серця, затерпання лівої руки, на ЕКГ – без негативної динаміки. До лікування додали ізосорбиду динітрат довенно. Через годину стан пацієнта стабілізувався. Впродовж наступних чотирьох днів стан пацієнта залишався стабільно важким (здебільшого обумовлений дихальною патологією), періодично відзначались рецидивні болі в грудній клітці та болі в лівій руці помірної інтенсивності (табл. 3).

Через день загальний стан пацієнта різко погіршився. Незважаючи на призначену терапію, зберігаються скарги на виражену задишку, набряки кистей, болі в грудній клітці. На ЕКГ – елевація сегмента ST. При аускультатії в легенях множинні різнокаліберні хрипи.

Пацієнту повторно проведено коронарографію. В правій коронарній артерії виявлено тромбоз попередньо встановленого стенту, ліва коро-

нарна артерія без патологічних змін. Виконано багаторазову тромбоаспірацію. Отримані тромботичні маси також для аналізу було зафіксовано в розчині формаліну. Після тромбоаспірації вдалось досягнути кровоплину ТІМІ 2. Стан пацієнта стабілізувався, за груднинні болі минули. Резолюція сегмента ST через годину після втручання понад 50 %.

Упродовж наступної доби стан пацієнта залишався важким, болі не рецидивували. Спостерігалась негативна динаміка лабораторних показників з ознаками поліорганної недостатності (табл. 4).

На наступний день пацієнт скаржився на періодичні болі в ділянці серця. Для зменшення симптомів вводили ізосорбиду динітрат довенно, після чого загальний стан стабілізувався. Через 2 дні після повторного втручання у пацієнта з'явилися болі в ділянці серця, загальний стан пацієнта погіршився, на ЕКГ – без негативної динаміки, в легенях велика кількість різнокаліберних хрипів, відзначались набряки кистей. Раптово виникла зупинка кровообігу, реанімаційні заходи неуспішні.

На автопсії ознаки гострого трансмурального інфаркту міокарда (до 48 годин) та тромбоз гілок лівої та правої коронарних артерій, генералізовані розлади мікроциркуляції печінки (центрочасточкові некрози гепатоцитів), нирок (вогнищевий некроз епітелію ниркових каналців), набряк легень.

Отримані під час коронарографії тромби було відправлено на гістологічне дослідження. Для визначення віку фібрину, а отже, й особливостей формування тромбів, було використано зафарбовування отриманого тромботичного матеріалу за методикою оранжевий-червоний-голубий (ОЧГ, методика Зербіно – Лукасевич). Після аналізу

Таблиця 4

Динаміка лабораторних показників

№	Показник	Результат	№	Показник	Результат
1	Гемоглобін	126 г/л	10	Загальний білірубін	12,7 мкмоль/л
2	Еритроцити	3,93 Т/л	11	АлТ	114,1 Од/л
3	Лейкоцити	8,1 Г/л	12	АсТ	264,1 Од/л
4	ШОЕ	53 мм/год	13	Холестерин	3,97 ммоль/л
5	Тромбоцити	343 Г/л	14	ХС ЛПНЩ	2,37 ммоль/л
6	Загальний білок	62 г/л	15	Д-димер	1,02 мкг (FEU/мл)
7	Сечовина	16,5 ммоль/л	16	Протромбіновий час	11,7 с
8	Креатинін	126 мкмоль/л	17	С-РП	37,6 мг/л

мікропрепаратів ми побачили, вони містили частинки як старого, так і нового фібрину (*рис. 1*).

ОБГОВОРЕННЯ

Перший тромб, отриманий під час першої коронарографії, складається в центральній частині з аглютинованих еритроцитів, а по периферії є широкий обідок фібрину з нанизаними форменими елементами крові в незначній кількості. При забарвленні ОЧГ можна стверджувати, що він в основному свіжий (до 24 год), про що свідчить червоний колір. Також є фрагментовані ділянки «старого» тромбу (блакитного забарвлення, більше ніж 24 год), з початковими ознаками реканалізації та хвилеподібним формуванням фібрину – чергування хвиль блакитного та червоного відтінку. Отже, у пацієнта були ознаки тромбозу коронарних артерій упродовж не однієї доби, незважаючи на прийом антикоагулянтів.

При повздовжньому зрізі тромбу, що отриманий під час повторної коронарографії (*рис. 2*), основна частина (1) сформована з аглютинованих

еритроцитів, а по периферії – тонкий обідок фібрину. При забарвленні ОЧГ (2) – один контур якого утворений старим фібрином (блакитного забарвлення), а на протилежному боці – свіжий (червоний) фібрин.

На інших зрізах простежується пошарова будова тромбу – між фібрилярним компонентом фібрину розміщуються складзовані еритроцити та велика кількість лейкоцитів (значно більше ніж у попередньому зразку, що може свідчити про прогресування запального процесу в судинах). Вогнищево сформовані різного діаметра мікроканали (3), заповнені свіжими та аглютинованими еритроцитами. Давність фібрину різна – у зрізах, представлених острівцями фібрину, він блакитного забарвлення – старий фібрин. У зрізах із хвилеподібним формуванням тромбу – чергування фібрину синього та червоного забарвлення.

Наявність вираженої інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами периферійних ділянок тромбів («запальний вал») (*рис 3.*), згідно з даними літератури [6, 14] дозволяють припустити значні запальні зміни в судинах серця. Вони можуть бути активатором системи тромбоутворення,

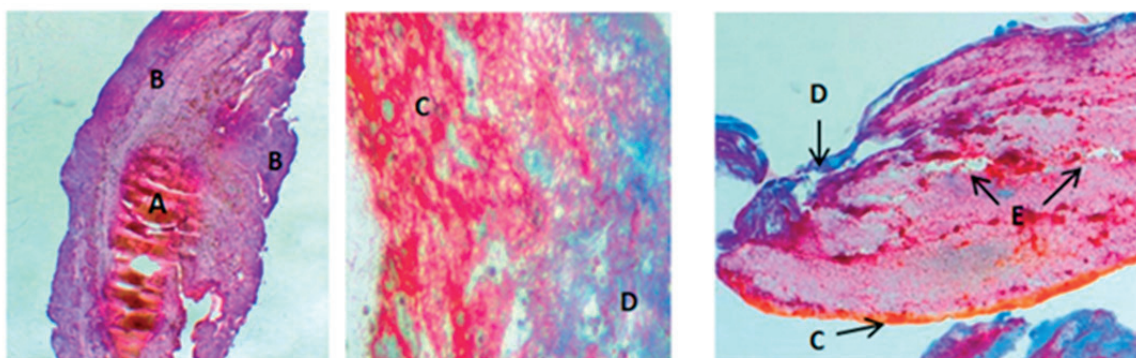


Рис. 1. Інтракоронарний тромб, отриманий під час першого втручання: А – аглютиновані еритроцити; В – фібрин; С – «свіжий» фібрин; D – «старий» фібрин; E – реканалізація тромбу.

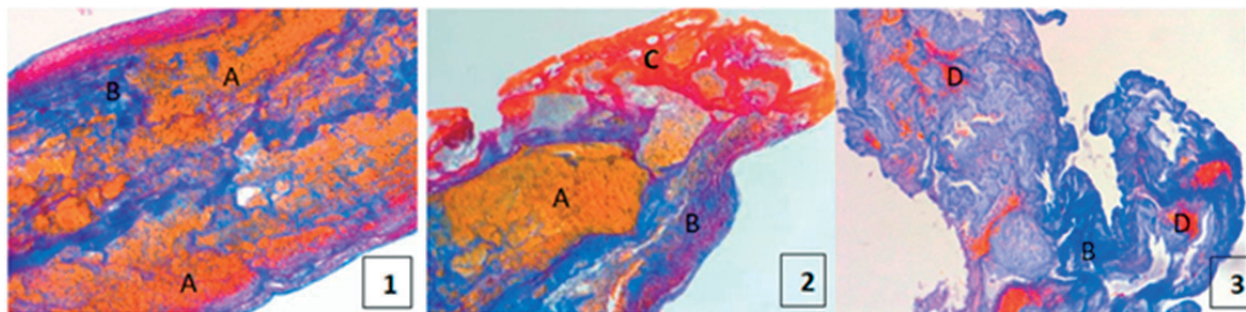


Рис. 2. Інтракоронарний тромб, отриманий під час другого втручання: А – аглютиновані еритроцити; В – фібриновий шар (старий тромб); С – фібриновий шар (молодий тромб); D – мікроканали з еритроцитами.

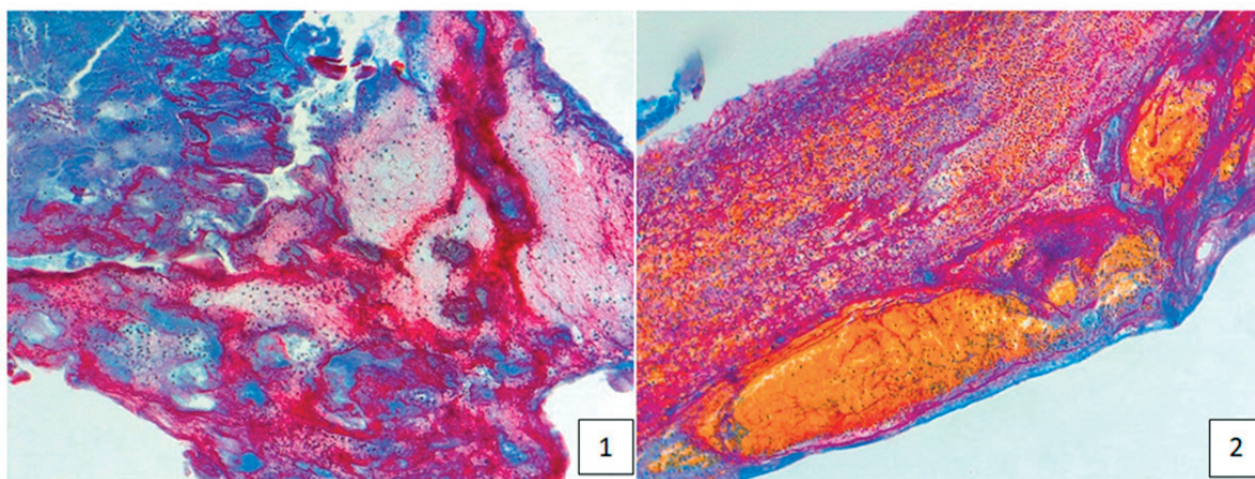


Рис. 3. Виражена інфільтрація лейкоцитами периферійних ділянок тромбу («запальний вал») при першому (1) та другому (2) втручаннях.

незважаючи на використання в схемі лікування антикоагулянтів.

Беручи до уваги різний вік фібрину, можна припустити, що тромботичний процес при COVID-19 має не одномоментний процес, а є серією почергових тромбозів і часткових спонтанних тромболізісів. У результаті чого утворюється неоднорідний тромб. Певну роль у цьому може також відігравати й антитромботична терапія. Описаний випадок ілюструє, що навіть агресивна потрійна антитромботична терапія із залученням повнодозових комбінацій потужних сучасних препаратів не здатна унеможливити формування тромбів у коронарних артеріях. Важливо також відзначити ознаки формування тромбозу, за даними автопсії, і в лівій коронарній артерії, незважа-

ючи на те, що на обох коронарографіях у ній не було виявлено процесу стенозу, що є причиною смерті пацієнтів з COVID-19.

ВИСНОВКИ

Утворення тромбів в артеріальному чи венозному руслах часто провокується вірусом, призводить до викиду великої кількості цитокінів та розвитку імунотромбозу.

На сьогодні немає чітко визначених механізмів розвитку тромбозів у пацієнтів із COVID-19, які отримували антикоагулянти в достатній кількості. Це питання потребує подальшого вивчення для порятунку не одного людського життя.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – М.С., Д.З.; збір матеріалу – Д.Б., М.С.; аналіз результатів – Д.Б., М.С., Д.З., О.Б.; написання статті – Д.Б.

Література

1. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19. «Жива» клінічна настанова [Електронний ресурс]: клінічна настанова Міністерства охорони здоров'я України від 2021 р. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2021_01_kn_covid-19.pdf (Klinichne vedennia patsientiv z COVID-19. «Zhyva» klinichna nastanova [Elektronnyi resurs]: klinichna nastanova Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 2021 r. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2021_01_kn_covid-19.pdf)
2. Abate SM, Mantefardo B, Nega S, Chekole YA, Basu B, Ali SA, Taddesse M. Global burden of acute myocardial injury associated with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;68 DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102594
3. Al Shahrani I, Hosmani J, Shankar VG, AlShahrani A, Togoo RA, Yassin SM. COVID-19 and cardiovascular system-a comprehensive review. *Rev Cardiovasc Med*. 2021; Jun;22(2):343-51. doi: 10.31083/j.rcm.2202041.
4. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021; 113(1): 45-57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y
5. Bilková S, Hirmerová J. Coagulopathy associated with COVID-19. *Vnitř Lek*. 2020 Fall;66(7):402-8.
6. Fu H, Vadalía N, Xue ER, Johnson C, Wang L, Yang WY, Sanchez C, Nelson J, Chen Q, Choi ET, Ma J-X, Yu J, Wang H, Yang X. Thrombus leukocytes exhibit more endothelial cell-specific angiogenic markers than peripheral blood leukocytes do in acute coronary syndrome patients, suggesting a possibility of trans-differentiation: a comprehensive database mining study. *J Hematol Oncol*. 2017 Mar;10(74). <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0440-0>
7. Gerotziapas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology. *Vascular Med*. 2020 Dec;120(12):1597-628. doi: 10.1055/s-0040-1715798
8. Hanff CT, Mohareb MA, Giri J, Cohen BJ, Chirinos AJ. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020. Dec;95(12):1578-89. doi: 10.1002/ajh.25982
9. Jiang L, Li Y, Du H, Qin Z, Su B. Effect of Anticoagulant Administration on the Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:698935. doi: 10.3389/fmed.2021.698935
10. Loo J, Spittle AD, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):412-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243
11. Lopes RD, de Silva PG, Furtado RH, Macedo S, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021 June; 397(0291):2253-63. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
12. Louis DW, Saad M, Vijayakumar S, Ilyas S, Kokkiralá A, Aronow AD. The Cardiovascular Manifestations of COVID-19. *Heart Fail Clin*. 2023 Apr;19(2):153-61. doi: 10.1016/j.hfc.2022.08.001
13. Mohammad AM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Apr;31(3):143-60. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004
14. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzias P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart*. 2003 Sep;89(9):993-7. doi: 10.1136/heart.89.9.993

The problem of inpatient thrombosis of coronary arteries in patients with COVID-19 on the background of intensive antithrombotic therapy

D.I. Besh^{1,2}, M.Yu. Sokolov³, D.D. Zerbino², O.I. Boyko⁴

¹ Danylo Halatsky Lviv National Medical University

² Communal Non-Commercial Enterprise "The First Territorial Medical Association of the city of Lviv"

³ National Scientific Center «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazheska of the National Academy of Medical Sciences

⁴ Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Pathology Bureau»

Myocardial infarction claims million lives on the planet each year. Pharmacotherapy in combination with percutaneous coronary interventions have significantly reduced morbidity and mortality in this cohort. Despite optimal therapy and prophylaxis, there is a group of patients with recurrent, often fatal, coronary thromboses. During the COVID-19 pandemic, some patients developed episodes of thrombosis in blood vessels of various organs, including brain, heart or lungs, even on therapeutic anticoagulation. The patient was admitted to the department of cardiology and reperfusion therapy, with a confirmed diagnosis of COVID-19 resulted in acute ST-segment elevation myocardial infarction. Patient underwent urgent coronary angiography with thromboaspiration and stenting of the infarct-dependent right coronary artery followed by optimal medical treatment with the use of triple antithrombotic therapy. His condition became stable with the resolution

of ST-segment elevation on electrocardiogram. A few days later, the condition of the patient deteriorated again with recurrent of chest pain and a new ST segment elevation. Repeated coronary angiography revealed recurrent thrombosis in the right coronary artery. The mechanisms of thrombosis in COVID-19 are not fully understood. Among possible, the direct effect of the virus on tissues, activation of pro-inflammatory system and coagulation system, impaired vasodilation, and decreased fibrinolytic activity are discussed. These mechanisms may lead to vascular thrombosis in different organs, particularly heart, lungs, and brain.

Key words: COVID-19, coronary artery thrombosis.

УДК: 616.1-006-08-06+615.28:616.12-008.3-073.7:615.9
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.5665>

Подовження інтервалу QT як значуще кардіоваскулярне ускладнення під час системного лікування хворих на рак

С.М. Кожухов, С.І. Деяк, О.Є. Базика, Н.В. Довганич,
О.А. Яринкіна, Н.В. Тхор

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

Стрімке впровадження нових протипухлинних засобів та технологій лікування сприяло підвищенню виживання хворих на рак. Однак, розвиток серцево-судинних ускладнень на тлі протипухлинного лікування нерідко призводить до зниження якості та тривалості життя онкологічних хворих. Одним з проявів серцево-судинних ускладнень при застосуванні протипухлинних лікарських засобів є подовження інтервалу QT з різними порушеннями серцевого ритму. Стаття базується на аналізі рандомізованих клінічних досліджень і метааналізів та рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з кардіо-онкології. Наведено опис факторів ризику і класифікація подовження інтервалу QT, спричиненого протипухлинною терапією. Проаналізовані основні групи протипухлинних лікарських засобів, які індукують зміни інтервалу QT. Розглянуті етапи і кратність огляду онкологічних хворих при різних патологічних станах та порушеннях гемостазу, що можуть призводити до подовження інтервалу QT під час лікування та в різні періоди після його проведення. Огляд присвячений аналізу змін інтервалу QT та клінічному застосуванню алгоритмів прийняття рішень щодо мінімізації кардіотоксичності з метою підвищення ефективності протипухлинного лікування онкологічних хворих.

Ключові слова: кардіотоксичність, інтервал QT, подовження інтервалу QT, фактори ризику, хіміотерапія, порушення ритму.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) і рак є найпоширенішими причинами смертності. Попри досягнуті успіхи в лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями, Україна посідає друге місце в Європі за темпами поширення раку, а протягом поточного десятиліття, простежується стійка тенденція підвищення рівня онкологічної захворюваності із щорічним середнім збільшенням на 3 %. За даними канцер-реєстру Національного інституту раку, в Україні зареєстровано понад один мільйон хворих на рак, щорічно встановлюється 150–160 тис. нових випадків раку, при цьому онкологічна патологія посідає друге

місце серед усіх причин смерті населення [1, 2].

За останні роки прогрес у лікуванні онкологічних захворювань із використанням сучасних технологій лікування не тільки привів до поліпшення виживання хворих на рак, але і сприяв підвищенню захворюваності і смертності внаслідок побічних ефектів лікування [24, 33].

Широке впровадження в клінічну практику нових протипухлинних препаратів, поряд з основною ефективною антинеопластичною дією, поставило низку нових проблем, зокрема щодо дослідження їхніх побічних ефектів, серцево-судинних ускладнень (ССУ), так званої кардіоваскулярної

Таблиця 1

Фактори ризику подовження інтервалу QT

Фактори, що модифікуються	Фактори, що не модифікуються
Препарати, що подовжують іQT: <ul style="list-style-type: none"> • Антиаритмічні ЛЗ • Антибіотики • Антидепресанти • Протигрибкові ЛЗ • Протиблювотні ЛЗ • Антигістамінні ЛЗ • Петльові діуретики • Опіоїди (метадон) Брадіаритмія Електролітний дисбаланс <ul style="list-style-type: none"> • Гіпокаліємія ($\leq 3,5$ ммоль/л) • Гіпомангіємія ($\leq 1,6$ ммоль/л) • Гіпокальціємія ($\leq 8,5$ ммоль/л) 	Гостра ішемія міокарда Вік > 65 років Початкове подовження іQTс Раптова смерть у сімейному анамнезі (вроджений синдром подовження іQTс, генетичний поліморфізм) Жіноча стать Порушення функції нирок Захворювання печінки Непритомність або індукована ЛЗ ШПТ (torsades de pointes) в анамнезі Вже наявні ССЗ (ІХС, СН, гіпертрофія лівого шлуночка)

токсичності, не тільки під час терапії, а й у віддалений період спостереження, особливо у хворих з факторами ризику ССЗ [20, 22].

Кардіоваскулярна токсичність значно погіршує якість життя, знижує її тривалість у хворих, потенційно виліковних від онкологічних захворювань [5, 16].

Низка клінічних досліджень свідчать про пряму кардіотоксичну дію деяких хімотерапевтичних лікарських засобів (ЛЗ) та їхніх комбінацій, одним з проявів якої є подовження інтервалу QT (іQT), що може сприяти запуску поліморфної шлуночкової тахікардії (ШТ) з трансформацією у фібриляцію шлуночків (ФШ) [15, 28].

Попри підвищену увагу до проблеми кардіотоксичності, багато аспектів ССУ протипухлинної терапії (ППТ) і променевої терапії (ПТ) залишаються до кінця не з'ясованими. Крім того, складність прогнозування віддалених наслідків побічних ефектів ППТ, зокрема і подовження іQT як значущого ССУ, може утруднювати попередження небажаних явищ, а в деяких випадках спричинювати відтермінування або переривання терапії раку.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з кардіо-онкології виділяють дев'ять основних категорій ССУ в онкологічних хворих, які отримують ППТ: дисфункція міокарда та серцева недостатність (СН), ішемічна хвороба серця (ІХС), патологія клапанів, порушення серцевого ритму (ПСР), особливо при використанні ЛЗ, які подовжують іQT, артеріальна гіпертензія (АГ), тромбоемболічні ускладнення, захворювання периферійних судин і інсульт, легенева гіпертензія, перикардіальні ускладнення [35].

Відтак одним із вагомих ССУ системного ППТ є ПСР викликане ліками, що подовжують іQT.

Для виявлення змін іQT, ПСР і провідності рекомендовано проведення базової електрокардіографії (ЕКГ) у 12 відведеннях усім пацієнтам до, під час і після проведеної ППТ з урахуванням того, що ці зміни можуть бути ініційовані й іншими факторами, бути минулими і не пов'язаними з розвитком кардіотоксичності [24].

Пацієнти з поєднанням онкологічних і ССЗ належать до групи високого ризику розвитку потенційно життєзагрозливих тахіаритмій, особливо при вже наявному подовженні іQT.

Крім того, що у хворих на рак ППТ може викликати подовження інтервалу QT, часто супутня патологія (цукровий діабет, брадіаритмії, ішемія міокарда, СН, інфекції, порушення мозкового кровообігу), кахексія, гіпотермія, електролітний дисбаланс і лікарська поліпрагмазія роблять цю когорту пацієнтів особливо вразливою [30].

Слід зазначити, що до подовження іQT та виникнення різних аритмій можуть призводити не тільки протипухлинні препарати, а і ціла низка антибактеріальних ЛЗ, психотропні агенти, антиеметики, гормональні препарати та ПТ, що застосовується в процесі лікування хворих на рак. При цьому необхідно враховувати, що до змін іQT можуть призводити і хронічні захворювання легень, плевральний або перикардіальний випіт, ПТ органів грудної клітки або середостіння та багато інших патологічних станів. Фактори ризику (ФР) подовження іQT і поліморфної шлуночкової «пірует»-тахікардії (ШПТ), так званої torsades de pointes, поділяють на дві групи: фактори, які модифікуються, і фактори, які не модифікуються (табл. 1) [23].

Отже, важливо своєчасно виявляти, аналізувати, контролювати і за можливості коригувати ФР подовження іQT в онкологічних пацієнтів, а також

треба уникати ситуацій, що провокують розвиток ШПТ, особливо гіпокаліємії і вираженої брадикардії в пацієнтів з уже наявним подовженням тривалості іQT на тлі прийому ЛЗ.

Перед початком хіміотерапії для виявлення подовження іQT, зокрема і вродженого синдрому подовженого іQT, можливо початково наявних порушень ритму і провідності, в обов'язково виконують 12-канальну ЕКГ [9].

Довжина іQT залежить від частоти серцевих скорочень (ЧСС), статі пацієнта, і тому стали застосовувати кориговану величину іQT (QTc). Для визначення QTc можуть бути використані такі формули: Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$),

Fridericia ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$),

Framingham ($QTc = QT + 0,154 \cdot (1 - RR)$)

або Hodges ($QTc = QT + 1,75 (ЧСС - 60)$),

де RR – відстань між зубцями R на ЕКГ. В онкопацієнтів частіше рекомендують використовувати формулу Fridericia, яка продемонструвала меншу похибку визначення QTcF, як при високій, так і при низькій ЧСС [13].

Треба зазначити, що сучасні електрокардіографи визначають QTc автоматично, проте вимірний таким способом іQTc буває довшим, що іноді потребує уточнення його значень. Інтервали QTc 450 мс у чоловіків і 460 мс у жінок прийняті за верхню межу нормальних значень під час реєстрації ЕКГ в стані спокою. Подовження QTc > 500 мс і подовження QTc > 60 мс від початкового значення є чіткими критеріями кардіотоксичності, оскільки асоціюється з дво-трикратним ризиком виникнення ШПТ [23, 35].

Отже, визначення іQT є простою і доступною процедурою, а отримана ЕКГ інформація щодо динаміки іQTc допоможе попередити розвиток життєзагрозливих тахіаритмій.

Онкологічні пацієнти часто страждають від широкого спектра ПСР і провідності, найбільш небезпечні з яких можуть бути життєзагрозливими і становити реальну небезпеку, потребуючи прийняття невідкладних заходів. За даними багатьох досліджень, аритмії, зокрема й асоційовані з подовженням іQT, можуть виявлятися у 16–36 % онкологічних хворих, які отримують ППТ [29].

Класифікація ризиків подовження інтервалу QTcF з переліком протипухлинних препаратів наведена в табл. 2 [23].

Найбільше значення приділяють життєзагрозливим ПСР, а саме ШПТ, яка часто асоціюється з подовженим іQT та трансформується у ФШ і характеризується мінливою формою, амплітудою, поляриністю шлуночкових комплексів та може стати причиною раптової серцевої смерті (РСС) [27].

Пусковим механізмом такого патологічного каскаду може бути подовження іQT. Інтервал QT

Таблиця 2

Класифікація подовження інтервалу QTcF, спричиненого терапією протипухлинними препаратами

Класифікація ризиків	Лікарський засіб
Високий ризик: подовження QTcF ≥ 10 мс і ризик torsades de pointes	Акларубіцин Триоксид миш'яку Гласдегіб Нілотиніб Оксаліплатин Пазопаніб Рибоцикліб Сунітиніб Тореміфен Вандетаніб
Помірний ризик: подовження QTcF ≥ 10 мс і низький або відсутній ризик torsades de pointes (або невизначений)	Абарелікс Белінонат Бригантиніб Карбозантиніб Церитиніб Кризотиніб Довітиніб Ентректиніб Ерибулін Гілтеритиніб Івосиденіб Лапатиніб Ленватиніб Осимертиніб Панобінонат Рукапаріб Селперкатиніб Сорафеніб Типірацил/трифлуридин Вемурафеніб
Низький ризик: подовження QTcF < 10 мс	Андрогендеприваційна терапія Афатиніб Акситиніб Бініметиніб Бортезоміб Босутиніб Карфілзоміб Дабрафеніб Дазатиніб Енкорafenіб Мідостаурин Пертузумаб Понатиніб Ромідепсин Квізартиніб Тамоксифен Вориностат

сумарно відображає процеси деполяризації і реполяризації шлуночків. Глибинні механізми подовження іQT при використанні багатьох протипухлинних препаратів до кінця не зрозумілі. Однак відомо, що порушення функціонування калієвих

та натрієвих каналів кардіоміоцитів, дисбаланс електролітного гомеостазу можуть лежати в основі механізму подовження іQT за умов застосування інгібіторів тирозинкінази та інших протипухлинних препаратів [8].

Закономірно, що проблема впливу хіміотерапевтичних препаратів (ХТП) в онкологічних хворих на тривалість іQT як прояв кардіотоксичності була предметом вивчення у низці досліджень, що в подальшому стало основою для розробки підходів до обов'язкового моніторингу, критеріїв раннього виявлення та рекомендацій з профілактики у цій категорії пацієнтів.

В одному з таких досліджень наведені клінічні дані, які свідчать, що спільне застосування деяких інгібіторів шляхів елімінації протипухлинних засобів (інгібіторів цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) макролідів тощо) і інгібіторів цитохрому CYP2D6 (флуоксетин) можуть призводити до подовження іQT [26].

Проведений метааналіз залежності летальних випадків від довжини іQT показав, що подовження іQT на 50 мс пов'язане зі збільшенням ризику загальної смертності (відношення ризиків (ВР) 1,20; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,15–1,26), ризику смерті від серцево-судинних причин (ВР 1,29; 95 % ДІ 1,15–1,46), ризику смерті від розладів коронарного кровообігу (1,49; 95 % ДІ 1,25–1,76) і ризику РСС (ВР 1,24; 95 % ДІ 0,97–1,60) [37].

У низці досліджень продемонстровано, що застосування триоксиду миш'яку для лікування деяких видів лейкемії і мієломи подовжує іQT у 26–93 % пацієнтів, і асоціюється з розвитком загрозовою для життя ШТ. Через 1–5 тижнів після початку інфузії триоксиду миш'яку спостерігалось подовження іQT з поверненням до вихідного рівня тільки перед другим курсом хіміотерапії (ХТ). Також відзначено, що препарат вандетаніб з класу інгібіторів тирозинкінази є другим за частотою ЛЗ, що індукує подовження іQT [35].

За даними великого метааналізу, виявлено високий сумарний ризик подовження іQT у хворих із люмінальним HER2-негативним метастатичним раком грудної залози (РГЗ). Згідно з цими даними, 21,9 % хворих з цією формою РГЗ мають підвищений ризик подовження іQT внаслідок супутньої кардіальної патології, електролітних порушень, ЛЗ, які потенційно подовжують іQT і потребують додаткового моніторингу перед призначенням терапії [3, 34].

Аналіз тривалості іQTс у пацієнтів, які отримували ХТ, був одним із найцікавіших розділів дослідження DASISION в рамках можливої кардіотоксичності інгібіторів тирозинкінази. Було підтверджено вплив дазатинібу на тривалість іQT, при цьому подовження QTс в межах 450–500 мс

було виявлено у 15 із 2440 обстежених пацієнтів, а у 1 % хворих зареєстровано подовження іQTс > 500 мс. Отримані результати свідчать про необхідність враховувати ризик подовження іQT при призначенні дазатинібу, особливо в пацієнтів з імовірними спадковими синдромами подовження іQT, при застосуванні антиаритмічних або інших ЛЗ, які впливають на тривалість іQT, а також своєчасно діагностувати та корегувати електролітні порушення [7].

Згідно із субаналізом MONALEESA-2 подовження іQTс > 480 мс було відзначено у 3,3 % онкологічних хворих, які отримували рибоцикліб, а за даними MONALEESA-7 вже 6,9 % хворих мали подовження іQTс > 480 мс, але при цьому 26 % пацієнтів застосовували і тамоксифен, який також асоціюється з ризиком подовження іQT. Отримані результати стали основою для рекомендацій щодо можливості початку ППТ тільки при QTс < 450 мс з обов'язковим моніторингом ЕКГ до початку, через 2 тижні лікування, перед другим циклом і далі за клінічної потреби з доцільністю уникати одночасного застосування з рибоциклібом та іншими препаратами, які можуть ще більше подовжувати іQT [14, 32].

Перелік деяких препаратів, що подовжують іQT і збільшують ризик розвитку ШПТ, наведені в *табл. 3* [35].

Повний перелік ЛЗ і супутніх ліків, що подовжують іQT і яких слід уникати, можна знайти на сайті <http://www.crediblemeds.org>.

РГЗ є основною онкологічною патологією в жінок. Частота подовження іQTс, описаних випадків ШТ або РСС при використанні деяких протипухлинних препаратів для лікування РГЗ представлена в *табл. 4* [11, 26].

Вважається, що ППТ повинна призначатися з великою обережністю пацієнтам, які мають значний ризик подовження іQT через вроджене збільшення його тривалості або наявності у них ССЗ та при застосуванні антиаритмічних ЛЗ, що змінюють іQT [10].

Проведено низку досліджень із рекомендаціями щодо моніторингу виявлення ССУ під час ППТ, зокрема і з метою раннього виявлення життєнебезпечних аритмій з подовженням іQT і стратегій їхнього запобігання та лікування. ЕКГ контроль тривалості іQT треба проводити до початку терапії, в процесі і після закінчення лікування з урахуванням ФР подовження іQT. Встановлено, що при лікуванні антрациклінами і трастузумабом моніторинг функціонального стану серцево-судинної системи слід проводити перед початком терапії і через 3, 6, 9, 12, 18 місяців після неї, а в

Таблиця 3

Протипухлинні ЛЗ, що збільшують тривалість iQT і ризик розвитку ШПТ

Протипухлинні агенти	Середня тривалість iQT, мм	Подовження QTc > 60 мс, %	QTc > 500 мс, %	ШПТ, %
Антрацикліни				
Доксорубіцин	14	11–14	Немає даних	Немає даних
Інгібітори гістон-деацетилази				
Депсипептид	14	20–23,8	Немає даних	Немає даних
Вориностат	< 0,1	2,7–6	< 1	Немає даних
Інгібітори тирозинкінази				
Акситиніб	< 0,1	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Бозутиніб	Немає даних	0,34	0,2	Немає даних
Кабозантиніб	10–15	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Кризотиніб	9–13	3,5	1,3	Немає даних
Дазатиніб	3–13	0,6–3	< 1,4	Немає даних
Лапатиніб	6–13	11	6,1	Немає даних
Нілотиніб	5–15	1,9–4,7	< 1,2	Немає даних
Пазопаніб	Немає даних	Немає даних	2	< 0,3
Понатиніб	< 10	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Сорафеніб	8–13	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Сунітиніб	9,6–15,4	1–4	0,5	< 0,1
Вандетаніб	36	12–15	4–8	Описана, без %
Вемурафеніб	13–15	1,6	1,6	Описана, без %
Інші				
Триоксид миш'яку	35,4	35	25–60	2,5

Таблиця 4

Частота подовження iQTc, описаних випадків ШТ або РСС при використанні різних протипухлинних препаратів

ЛЗ	Середня кількість пацієнтів із подовженням iQTc, %	Середня кількість пацієнтів із подовженням iQTc > 500 мс, %	Кількість описаних випадків ШТ/ РСС, n
Таксани: паклітаксел	2,4	0	0/0
Інгібітори HER2-рецепторів: трастузумаб і пертузумаб	19,0	19,0	0/0
Інгібітори циклінзалежної кінази (CDK 4/6):	1,7	1,7	0/0
• палбоцикліб (+ летрозол)	0	0	0/0
• рибоцикліб (+ летрозол)	3,3	Немає даних	0/1
• рибоцикліб (+ тамоксифен або нестероїдні інгібітори ароматази)	6,9	5	0/0

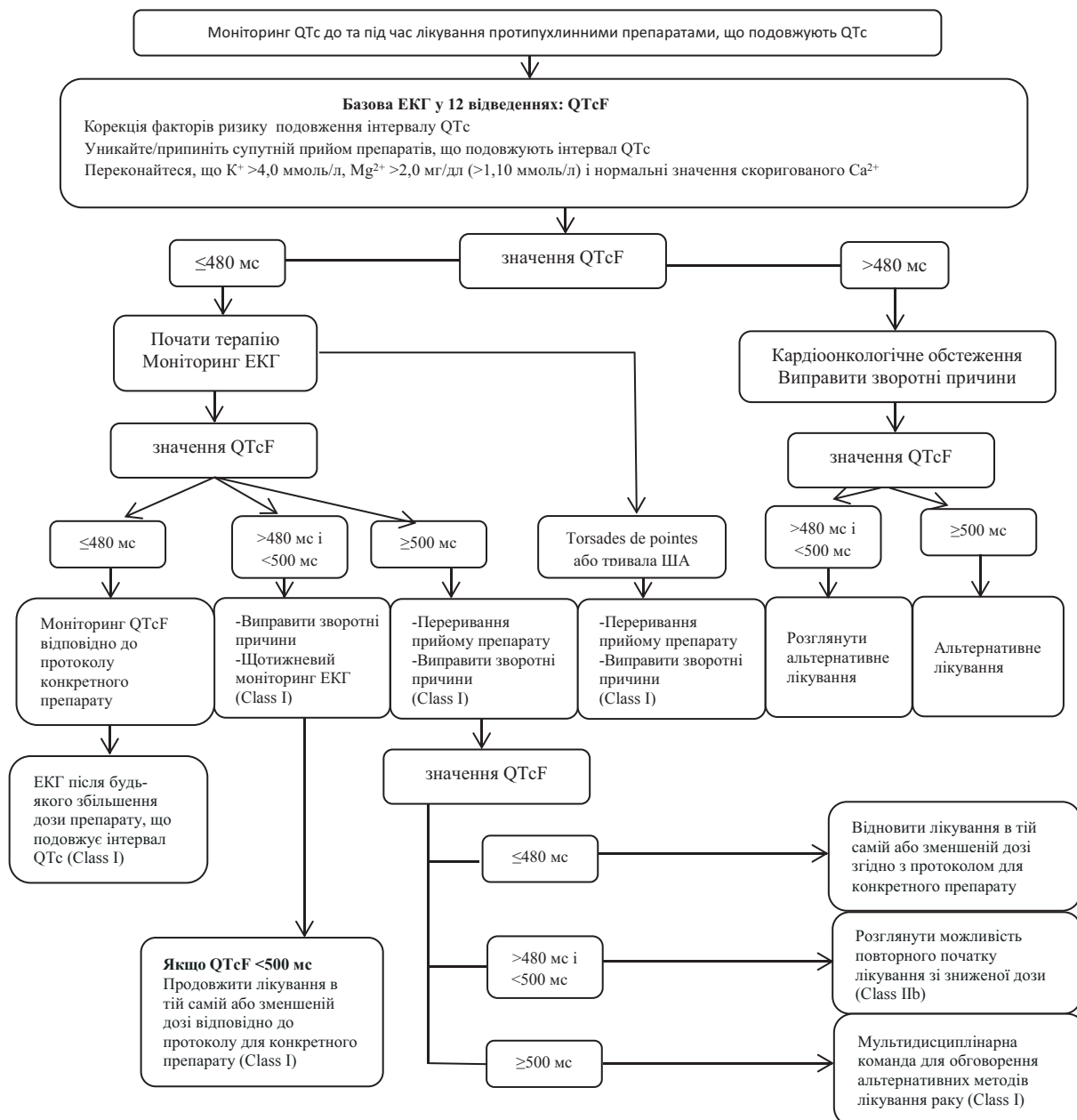


Рисунок. Алгоритм моніторингу інтервалу QTc до та під час лікування протипухлинними препаратами (за A.R. Lyon і співавт. [23]).

деяких випадках і пізніше. За клінічними показаннями можливий частіший контроль [9, 18].

Кратність оглядів онкологічних хворих з метою раннього виявлення подовження iQT має бути індивідуальною і залежить від стану хворого, схем ППТ з додатковим ЕКГ-дослідженням у разі зміни дози препарату.

Отже, ЕКГ і електролітний моніторинг потрібно виконувати до початку лікування, через 1–2 тижні після початку лікування або зміни дозування, щомісяця протягом перших 3 місяців, а потім періодично залежно від ХТП і стану пацієнта.

Пацієнтів із діареєю слід спостерігати частіше, а в тих, хто лікується триоксидом миш'яку, реєструвати ЕКГ необхідно щотижня. Якщо під час лікування фіксують подовження $iQTc > 500$ мс, подовження $QTc > 60$ мс від вихідного значення, це має насторожувати у зв'язку з тим, що ШПТ рідко виникає при $QT < 500$ мс [35]. Треба зазначити, що подовження $iQT > 60$ мс від вихідного рівня не має бути абсолютним критерієм щодо рішення про зупинку лікування, якщо QTc залишається < 500 мс [23]. Онкологічним хворим, у яких $QTcF \geq 500$ мс, рекомендовано негайно перервати ППТ з

Таблиця 5

Стратегії зменшення кардіотоксичності, індукованої хіміопрепаратами

Хіміотерапевтичний засіб	Можливі кардіопротективні заходи
Усі засоби хіміотерапії	Виявлення та усунення серцево-судинних факторів ризику Лікування супутніх захворювань (ІХС, СН, захворювання периферійних артерій, АГ) Подовження іQT і ШПТ: • Уникати ЛЗ, що пролонгують іQT • Коригувати електролітні порушення Звести до мінімуму опромінення серця
Антрацикліни і їхні аналоги	Обмежувати кумулятивні дози (мг/м ²): • Даунорубіцин < 800 • Доксорубіцин < 360 • Епірубіцин < 720 • Мітоксантрон < 160 • Ідарубіцин < 150 Застосування ліпосомального доксорубіцину Збільшити тривалість або частоту введення ХТП у невеликих дозах Розглянути, як альтернативу, можливість призначення дексразоксану Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори ангіотензинових рецепторів Бета-адреноблокатори Статини
Трастузумаб	Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту Бета-блокатори

подальшою корекцією електролітних відхилень і контролем інших ФР подовження іQT. Лікування можна відновити зменшеними дозами після нормалізації іQTс. Злоякісне новоутворення зазвичай і саме пов'язане з істотним ризиком смерті, тому позитивні ефекти ППТ повинні перевершувати ризик розвитку ШТ. У разі відсутності альтернативних способів лікування, частоту ЕКГ-спостережень за тривалістю іQT слід збільшити [35].

Отже, при виборі ХТП і режиму його призначення особливу увагу треба приділяти оцінці співвідношення користі і ризику. Варіанти включають вибір альтернативної некардіотоксичної ХТ, призначення антрациклінів особам з низьким рівнем кардіотоксичності тощо [9, 31].

Алгоритм моніторингу інтервалу QTcF під час терапії раку представлений на *рисунок*.

Шлуночкові аритмії (ША), асоційовані з подовженням іQT внаслідок застосування ППТ, можуть бути пов'язані як з пошкодженням кардіоміоцитів, так і зі зміною метаболізму внаслідок цієї терапії. При грубому порушенні внутрішнього гомеостазу рекомендовано проводити детальний моніторинг серцевого ритму, а при загрозі виникнення життєнебезпечних аритмій, треба модифікувати схему ППТ [9, 31].

Якщо ризик розвитку кардіотоксичності високий через вже наявні ССЗ, що передують ХТ, або наявні погано контрольовані ФР, необхідна не тільки корекція ФР і профілактичне призначення

кардіопротективних препаратів, але і ціла низка превентивних заходів (*табл. 5*) [18, 35]. Зокрема, для зменшення кардіотоксичності, яка індукована ППТ, при подовженні іQT і ШПТ необхідно уникати призначення будь-яких ЛЗ, які подовжують QT, а також нормалізувати електролітні порушення.

Необхідно відзначити, що низка протипухлинних ЛЗ (антрацикліни, алкілюючі препарати), що широко використовуються для лікування РГЗ, не викликають значущого подовження іQT, а при їхньому застосуванні можливе подовження іQT не більше ніж 20 мс без задокументованих випадків ШТ та РСС. Водночас треба враховувати ризик можливого подовження іQT після проведення ППТ тому, що прояви кардіотоксичності можуть виникати як протягом одного року, так і через декілька років як прояв пізньої кардіотоксичності [6, 25].

Отже, впровадження в клінічну практику нових видів сучасної ППТ часто пов'язане з небезпечними ССУ, зокрема з життєзагрозливою ШПТ, асоційованою з подовженням іQT.

Для мінімізації кардіотоксичних ефектів ХТП та їхніх комбінацій потрібен регулярний ЕКГ-контроль для своєчасного виявлення динаміки подовження іQTс порівняно з вихідним його подовженням, особливо у хворих на рак, з недавно перенесеними захворюваннями серця, які отримували препарати, що пролонгують іQT, у хворих з брадикардією, дисфункцією щитоподібної залози

або електролітними відхиленнями. Також слід своєчасно виявляти, контролювати і модифікувати ФР подовження іQT, уникаючи ситуацій, що провокують розвиток ШПТ, а при подовженні іQTс ≥ 500 мс негайно розглянути можливість припинення лікування або використання альтернативних схем лікування. Пацієнти з онкологічними захворюваннями, які отримують ППТ, що може призвести до подовження іQT, підлягають постійному ретельному контролю та мінімізації супутніх ЛЗ, що подовжують іQT.

Рекомендовано проводити щотижневий ЕКГ-контроль усім безсимптомним хворим на рак, які приймають протипухлинні препарати, що подовжують іQT, при наявності QTcF 480–500 мс. Пацієнтам з онкологічними захворюваннями після

повторного початку ППТ, що подовжує іQTс, рекомендовано щотижневий моніторинг ЕКГ протягом перших 4–6 тижнів, а потім щомісяця [12, 36]. Після будь-якого підвищення дози протипухлинного препарату, що подовжує іQTс, рекомендовано проведення ЕКГ у 12 відведеннях [4].

Отже, з метою підвищення ефективності системного протипухлинного лікування для мінімізації побічних ефектів перед початком терапії показано комплексне обстеження онкологічних хворих з метою виявлення вихідної кардіальної і судинної патології, а також ретельний контроль за станом серцево-судинної системи під час проведення терапії, звертаючи особливу увагу на епізоди кардіотоксичності, зокрема на подовження іQT, як значуще кардіоваскулярне ускладнення.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція роботи – С.К.; написання статті – С.Д.; редагування – С.К., С.Д.; збір матеріалу – О.Б., Н.Д., О.Я., Н.Т.

Література

1. Бюлетень Національного Канцер-реєстру України. Київ, 2023;24:145. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
2. Кожухов СМ, Смоланка ІІ, Крячок ІА та ін. Розвиток кардіоонкології в Україні: доцільність, організація та впровадження в клінічну практику. Укр. кардіол. журн. 2019;4:120-8. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.120128>
3. Afifi AM, Saad AM, Al-Husseini MJ, et al. Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis. *Cancer*. 2020 Apr 1;126(7):1559-67. DOI: 10.1002/cncr.32648
4. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15:e190–e252. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000548
5. Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(25):2739-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.059
6. Campia U, Moslehi J, Amiri-Kordestani L, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e579–e602. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000641
7. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian H, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899
8. Cuni R, Parrini I, Asteggiano R, et al. Targeted Cancer Therapies and QT Interval Prolongation: Unveiling the Mechanisms Underlying Arrhythmic Complications and the Need for Risk Stratification Strategies. *Clin Drug Investig*. 2017;37:121-34. DOI: 10.1007/s40261-016-0460-5
9. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020;31(2):171-90. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
10. Giraud EL, Ferrier KRM, Lankheet NAG, et al. The QT interval prolongation potential of anticancer and supportive drugs: a comprehensive overview. *Lancet Oncol*. 2022 Sep;23(9):e406–e415. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00221-2
11. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
12. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, et al. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e41–e55. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000986
13. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):341-55. DOI: 10.1016/j.ccep.2015.03.013
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
15. Jain V, Bahia J, Mohebtash M, Barac A. Cardiovascular Complications Associated With Novel Cancer Immunotherapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:36. DOI: 10.1007/s11936-017-0532-8

16. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *New Engl J Med*. 2016;375:1749-55. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214
17. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, et al. How to Diagnose and Manage QT Prolongation in Cancer Patients. *JACC CardioOncol*. 2021 Mar 16;3(1):145-9. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.002. PMID: 34396315
18. Kourek C, Touloupaki M, Rempakos A, et al. Cardioprotective Strategies from Cardiotoxicity in Cancer Patients: A Comprehensive Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Aug 11;9(8):259. doi: 10.3390/jcdd9080259
19. Kozhukhov SM, Dovganych NV, Smolanka II, et al. Cardiotoxicity Risk Prediction in Breast Cancer Patients. *Problemy Radiatsiinoi Medytsyny ta Radiobiologii*. 2021;26:498-512. DOI: 10.33145/2304-8336-2021-26-498-512 PMID: 34965569.
20. Kozhukhov S, Dovganych N. Cardio-Oncology Educational Program: National Survey as the First Step to Start. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, Aug. 2021;8:697240. DOI: 10.3389/fcvm.2021.697240
21. Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council. *Eur Heart J*. 2018;40(22):1756-63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453
22. Lenihan DJ, Oliva S, Chow EJ, Cardinale D. Cardiac toxicity in cancer survivors. *Cancer*. 2013;119(11):2131-42. DOI: 10.1002/cncr.28061
23. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
24. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience. *Eur. J. Heart Fail*. 2018;20:1721-31. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1292>
25. Parent S, Pituskin E, Paterson DI. The cardio-oncology program: a multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2016;32:847-51. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.04.014
26. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 7;6(12):e007724. DOI: 10.1161/JAHA.117.007724
27. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
28. Rochette L., Guenancia C., Gudjoncik A. et al. Anthracyclines/ trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends. Pharmacol. Sci*. 2015;36: 326–348. DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.005
29. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38(2):129–52. PMID: 25577497. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4
30. TeBay C., Hill A., Windley, M. Metabolic and electrolyte abnormalities as risk factors in drug-induced long QT syndrome. *Biophys* 2022;14:353–367. <https://doi.org/10.1007/s12551-022-00929-7>
31. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB. et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:E214–E233. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000905
32. Tripathy D, Im SA, Colleoni M. Et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):904-915. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4 PMID: 29804902.
33. Wang D.Y., Okoye G.D., Neilan T.G. et al. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies. *Curr. Cardiol. Rep*. 2017;(19):21. DOI: 10.1007/s11886-017-0835-0
34. Ward M., Harnett J., Bell T.J., Mardekian J. Risk Factors of QTc Prolongation in Women With Hormone Receptor-positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Analysis of Health Care Claims Data Clinical Therapeutics. 2019;41(3):494-504. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.01.012
35. Zamorano J. L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211. PMID: 27567406.
36. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
37. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colme-nares E, et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22(5):660–70. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318225768b

QT prolongation as a significant cardiovascular complication in cancer therapy**S.M. Kozhukhov, S.I. Deyak, O.Ye. Bazyka, N.V. Dovganych, O.A. Yarynkina, N.V. Tkhor**

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

The widespread introduction of new anticancer drugs and treatment technologies has contributed to an increase in the survival rate of cancer patients. At the same time, the development of cardiovascular complications in the setting of anticancer treatment often leads to a decrease in the quality of life and worse prognosis. One of the manifestations of cardiovascular complications during cancer treatment is QT prolongation with various cardiac arrhythmias. The article is based on the analysis of randomized clinical trials and meta-analyses, and the recommendations of the European Society of Cardiology on Cardio-Oncology. The review describes the risk factors and classification of QT prolongation caused by anticancer therapy. The main groups of anticancer drugs that induce changes in the QT interval are analyzed. The methods and frequency of examination of cancer patients with various pathological conditions and comorbidities that can lead to QT prolongation during and after cancer treatment are considered. The review is devoted to the analysis of changes in the QT interval and clinical application of decision-making algorithms to minimize cardiotoxicity in order to improve the effectiveness of anticancer treatment.

Key words: cardiotoxicity, QT interval, QT prolongation, risk factors, chemotherapy, rhythm disturbances.

УДК 616.12-008.331.1-053.86 /9+005.614+615
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.6672>

Клінічний та фармакологічний менеджмент гіпертонічної хвороби в осіб старших вікових груп

О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Стаття містить огляд літературних джерел, присвячених стратегії лікування хворих старших вікових груп з гіпертонічною хворобою з урахуванням геріатричних симптомів та синдромів. Наведено визначення ортостатичної та постпрандіальної гіпотензії, синдрому гіпотензії-гіпертензії. На підставі аналізу публікацій представлено дані про розповсюдженість, прогностичну значущість, клінічні наслідки старечої астенії. Відзначено вплив кластера геріатричних симптомів на серцево-судинний ризик при старінні. Розглянуто дискусійні питання асоціації прийому медикаментозних засобів та ортостатичної гіпотензії у старих хворих. Подано рекомендації стосовно оптимального фармакологічного менеджменту гіпертонічної хвороби у хворих похилого та старечого віку на принципах персоналізованого підходу з оцінкою індивідуальних вікових змін та їхньої динаміки в процесі лікування.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, пацієнти старших вікових груп, ортостатична гіпотензія, постпрандіальна гіпотензія, стареча астеноія, антигіпертензивна терапія.

Відповідно до статистичних даних Організації Об'єднаних Націй, глобальна популяція людей віком 60 років і старших у 2000 році становила 600 мільйонів, а до 2050 року передбачають приблизно 2 більйони людей такого віку [1]. Старіння – це багатокомпонентний стан, характеризується зниженням та втратою фізичних, когнітивних та соціальних функцій, набуттям специфічних симптомів та синдромів, які суттєво впливають на перебіг захворювань. Серед таких несприятливих узагальнених клінічних проявів доцільно відзначити гіпотензію, крихкість або старечу астеноію (frailty).

Гіпотензія у хворих похилого віку має декілька варіантів: ортостатична, синдром гіпотензії-гіпертензії та постпрандіальна гіпотензія. Ортостатичною гіпотензією вважають зниження систолічного артеріального тиску (САТ) ≥ 20 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ≥ 10 мм рт. ст. протягом 3 хвилин при вставанні

пацієнта з положення сидячи або лежачи. Ортостатична гіпотензія здебільшого є характеристикою гіпертензивних осіб похилого віку, найчастіше трапляється у віці понад 80 років [2].

З метою пошуку факторів, що впливають на частоту ортостатичної гіпотензії в осіб старечого віку, було проведено дослідження PARTAGE, що охоплювало 994 хворих з Італії та Франції [3]. У хворих протягом доби вимірювали артеріальний тиск (АТ) в положенні сидячи та стоячи, визначали пульс та досліджували швидкість пульсової хвилі. Встановлено, що ортостатична гіпотензія була у 18 % хворих, переважно з не контрольованою гіпертензією, з високим центральним пульсовим тиском. Медичний супровід цих хворих складний, тому що такий стан майже в половині випадків супроводжується гіпертензією в положенні лежачи (supine hypertension). Поєднання ортостатичної гіпотензії та гіпертензії в положенні лежачи отримало назву синдром гіпотензії-гіпертензії [4].

Ковальова Ольга Миколаївна, д. мед. н., проф., EFESC, проф. кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб
E-mail: prokov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 15 квітня 2023 року

Ортостатичну гіпотензію та синдром гіпотензії-гіпертензії беззаперечно асоціюють з віковими змінами і спостерігають переважно в осіб похилого віку [5]. Гіпотензивний компонент цих ускладнень зумовлений порушеннями автономних механізмів, а також низьким серцевим викидом та об'ємом крові, що циркулює. Гіпертензивний компонент відображає підвищення жорсткості судин та периферійного судинного опору внаслідок атеросклерозу в осіб старших вікових груп. Співіснування ортостатичної гіпотензії та гіпертензії в положенні лежачи є терапевтичною дилемою, тому що лікування одного компонента цього синдрому викликає погіршення другого [6].

Постпрандіальну (лат. *prandium* – сніданок) гіпотензію вперше було описано як феномен, що проявляється зниженням АТ після їди зі 185/120 до 140/80 мм рт. ст., згодом повідомляли про подібні прояви у хворих з дисфункцією автономної нервової системи [7]. До діагностичних критеріїв постпрандіальної гіпотензії належить зниження САТ на 20 мм рт. ст. через 15 хвилин після їди. Такі показники реєструють у 15 % пацієнтів та через 30–60 хвилин у 75 % пацієнтів похилого віку [8]. Інші автори виявили постпрандіальну гіпотензію у 67 % геріатричних хворих і у 30–50 % осіб із синкопальними епізодами з невизначених причин [9]. При зниженні АТ після їди пацієнти можуть залишатися асимптомними, але у більшості загальними проявами гіпотензії є слабкість, запаморочення, задишка, порушення зору, навіть неспроможність стояти та ходити [10].

Постпрандіальну гіпотензію вважають фактором ризику серцево-судинних захворювань. Проспективне когортне обстеження осіб похилого віку упродовж 36 місяців показало, що нові випадки серцево-судинних захворювань виявлені у приблизно половини (55,3 %) обстежених і тільки у 8,5 % осіб без постпрандіальної гіпотензії [10]. Згідно з даними А. Jang постпрандіальна гіпотензія, високий індекс маси тіла, цукровий діабет, високий САТ та ДАТ асоціювалися з виникненням нових випадків кардіальної патології [11]. Зниження САТ нижче 90 мм рт. ст. після прийому їди як порушення авторегуляції формує патофізіологічну основу погіршення церебральної циркуляції та зменшення перфузії життєво важливих органів, тому цілком логічно виглядає визначення, подане як заголовок статті «Постпрандіальна гіпотензія: недостатньо оцінений мовчазний вбивця при старінні» [12].

Ортостатичну та постпрандіальну гіпотензію розглядають як атрибут старіння, 25–50 % осіб віком понад 80 років мають такий патологічний показник функціонального стану організму, як стареча астенія [13]. Останні роки до цього геріатрич-

ного прояву прикута увага як індикатора поступового зниження можливості підтримки гомеостазу під час старіння. Одним з фізіологічних механізмів серцево-судинного гомеостазу є барорефлекси, зменшення чутливості яких пов'язують з дерегуляцією автономної нервової системи та синдромом старечої астенії [14]. Існує своєрідне «замкнене коло» співіснування старечої астенії та серцево-судинних захворювань з невизначеністю, що первинне, а що вторинне [15]. У геріатричній клінічній практиці та наукових розробках одностайно прийнято феномен старечої астенії з урахуванням значного впливу її наслідків на загальний стан, частоту госпіталізації хворих і відповідно збільшення економічного навантаження на систему охорони здоров'я [16].

У результаті зниження фізіологічних резервів при старінні такий клінічний прояв, як стареча астенія, завершується падіннями хворих, часто спостерігаються переломи, зменшується автономність та якість життя такого пацієнта за умови підвищеної вразливості до фізичних стресорів, наявності систолічної АГ, ортостатичної гіпотензії, остеопорозу, що характерно для осіб похилого віку [17]. Привертає увагу дослідження, проведене на великій когорті людей старше 65 років протягом 8 років [18]. Метою дослідження було вивчення в осіб старших вікових груп прогностичного значення зв'язку майбутніх падінь/переломів з кластером геріатричних проявів, таких як ортостатична гіпотензія, зниження когнітивних функцій та мобільності, що були об'єднані в цікавий термін під назвою «Бермудський трикутник» [18]. Було встановлено статистично значущу кореляцію між компонентами цього синдрому та випадками падіння, переломів, тому для визначення ризику та запобігання виникненню цих ускладнень у популяції старих людей автори пропонують клінічну прогностичну схему. Взаємозалежна комбінація ортостатичної та постпрандіальної гіпотензії, серцево-судинного та цереброваскулярного ризику, зниження когнітивних функцій, падіння уявляє потужний предикторний індикатор серцевої недостатності та смертності в популяції людей старших вікових груп [19, 20]. Провідним компонентом багатofакторного синдрому старіння є артеріальна гіпертензія (АГ) [21]. Згідно з епідеміологічним дослідженням відзначають значну акумуляцію АГ в осіб віком понад 65 років, досягаючи 60 %, та збільшуючись до 70 % у осіб понад 80 років [22].

Пояснення виникнення специфічних для старіння симптомів та синдромів має багато рівнів: молекулярний, клітинний, структурний та функціональний [23]. Серед факторів, відповідальних за формування «старіння серця», значна роль належить хронічній нейрогуморальної активації, зни-

женню чутливості рецепторів, мітохондріальній дисфункції. Базовими гравцями цього каскаду є ренін-ангіотензинова та адренергічна системи. В результаті експериментального дослідження знайдено докази, що ангіотензин II бере участь у змінах серця та судин під час старіння, що проявляється структурними та функціональними змінами – фіброзом та гіпертрофією міокарда, діастолічною та систолічною дисфункцією з розвитком серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду навіть за умови відсутності захворювання серця [24]. Активація ренін-ангіотензинової системи як адаптивний механізм при старінні призводить до побічних ефектів – симпатoadреналової стимуляції, втрати еластичності та збільшення резистивності судин, підвищення АТ. З віком зростає рівень катехоламінів, що циркулюють, з відповідним зменшенням щільності на плазматичній мембрані бета-адренергічних рецепторів, зниженням їхньої чутливості та формуванням десенситизації [25].

Отже, процес старіння робить значний внесок у формування специфічних клінічних проявів, які треба брати до уваги під час фармакологічного ведення хворих старших вікових груп з АГ.

Фармакологічний супровід гіпертонічної хвороби в похилому і старечому віці

Артеріальну гіпертензію (АГ) як вагомих симптом гіпертонічної хвороби (ГХ) визнано наймодифікованим фактором ризику захворюваності та смертності від серцево-судинної патології завдяки створенню провідними експертами фармакологічних засобів, спрямованих на корекцію патофізіологічних пресорних чинників, відповідальних за дисфункцію нейрогуморальних процесів. Згідно з принципами доказової медицини на підставі результатів багатоцентрових досліджень спеціалісти в галузі гіпертензіології розробили концепцію фармакотерапії ГХ, висвітлені в міжнародних рекомендаціях та вітчизняних настановах. Антигіпертензивні препарати, призначені для контролю АТ, є найвпливовішими факторами, що знижують серцево-судинний ризик. Водночас висловлено припущення, що деякі клінічні прояви перебігу ГХ в осіб старших вікових груп спричинені дією медикаментозних засобів.

Необхідно підкреслити, що існують дискусійні погляди щодо залежності ортостатичної гіпотензії та падінь у хворих старших вікових груп від прийому певних класів антигіпертензивних препаратів, що можна пояснити неоднозначністю клінічних результатів та відсутністю переконливих даних клінічних трайлів. Після проведеного аналізу результати досліджень можна поділити на дві групи – відсутність зв'язку між застосуванням антигіпертензивних препаратів та навпаки наяв-

ність такої залежності. В деяких роботах звертали увагу на супутні фактори, такі як вік хворого, тривалість прийому препаратів, їхню кількість, належність до певного фармакологічного класу, інтенсивність зниження АТ.

З метою встановлення частоти ортостатичної гіпотензії та її залежності від прийому препаратів в 23 містах Великої Британії проведено дослідження (British Women's Heart and Health Study) із залученням 3775 жінок віком 60–80 років [26]. У 28 % досліджених виявлено ортостатичну гіпотензію, частота якої підвищувалась з віком та наявністю АГ. Підвищений АТ асоціювався з ортостатичною гіпотензією та кількістю антигіпертензивних препаратів (один або три і більше). Відповідно до результатів автори вважають предикторами ортостатичної гіпотензії у старих жінок неконтрольовану АГ, коморбідність, прийом трьох або більш ніж трьох антигіпертензивних препаратів. У деяких спостереженнях акцентували на аналізі впливу інтенсивного зниження АТ на частоту ортостатичної гіпотензії та серцево-судинні наслідки в когорті гіпертензивних пацієнтів. До такого напрямку належить проспективне, рандомізоване, контрольоване дослідження SPRINT, до якого було залучено пацієнтів середнього та похилого віку зі 102 клінічних центрів США та Пуерто-Рико [27]. Було сформовано групи порівняння хворих залежно від ступеня зниження САТ: < 120 мм рт. ст. та стандартного рівня < 140 мм рт. ст. під впливом антигіпертензивної терапії. Ортостатичну гіпотензію визначали відповідно до загальноприйнятих критеріїв на 1-й хвилині після вставання хворого з позиції сидячи. Базуючись на результатах, автори дійшли висновку, що ортостатична гіпотензія асоціюється з гіпотензією та брадикардією, але без статистично значущої різниці у двох групах порівняння. Також не було встановлено зв'язку ортостатичної гіпотензії із серцево-судинними подіями, падіннями або синкопальними станами. На цих даних зроблені висновки, що асимптоматична ортостатична гіпотензія не є підставою для зменшення дози антигіпертензивних препаратів, навіть за умови досягнення низького АТ.

З метою вивчення зв'язку між ортостатичною гіпотензією та прийомом серцево-судинних ліків і смертністю було проведено дослідження амбулаторних хворих 80 років з вимірюванням АТ сидячи та після 1 та 3 хвилин стоячи [28]. Ортостатичну гіпотензію виявлено у 34,5 % осіб після 1 хвилини, у 38,3 % – після 3 хвилин, у 27,8 % осіб після двох вимірювань. Наявність ортостатичної гіпотензії не мала статистично значущого зв'язку зі смертністю у всіх групах хворих. Інтенсивне лікування АГ, більш ніж два препарати порівняно з одним, показало більшу виживаність хворих. У результаті

логістичного регресійного аналізу встановлено, що тільки вік та ішемічна хвороба серця / серцева недостатність мали негативне прогностичне значення стосовно смертності.

У 2023 році оприлюднені результати мультицентрового рандомізованого дослідження (the Syst-Eur – систолічна гіпертензія в Європі), в якому аналізували частоту ортостатичної гіпотензії в гіпертензивних пацієнтів, які отримували активне лікування АГ [29]. У хворих з ізольованою АГ визначали різницю АТ при вимірюванні у трьох позиціях: сидячи → лежачи; стоячи → сидячи; стоячи → лежачи. Ортостатичну гіпотензію виявлено у 4,9 % осіб – АТ позиція сидячи мінус лежачи, у 7,9 % – АТ стоячи мінус сидячи і у 11,4 % – АТ стоячи мінус лежачи. Порівняно з плацебо антигіпертензивне лікування не збільшило кількості випадків розвитку жодного варіанта ортостатичної гіпертензії. Автори зробили висновок, що антигіпертензивна стратегія не є ризиком ортостатичної гіпотензії, тому не може трактуватися як ускладнення лікування АГ [29].

Поки ще залишається дискусійним питання тактики зниження АТ у хворих старших вікових груп із симптомами астенії за умови можливого передбаченого потенційного ризику шкоди для здоров'я. Два великих дослідження SHEP (Hypertension in the Elderly Program) та HYVET (Hypertension In The Very Elderly) показали протилежні результати стосовно зв'язку старечої слабкості з ефектами антигіпертензивної терапії та серцево-судинними подіями. Так, у дослідженні SHEP доведено наявність впливу самостійно визначеного хворим функціонального статусу на зазначені вище критерії [30]. HYVET є єдиним дослідженням, яке залучало 100-літніх хворих, воно демонструвало, що стареча астенія не асоціювалася з модифікацією позитивних ефектів лікування ГХ. Мало того, в когортному дослідженні HYVET показано, що деякі класи антигіпертензивних препаратів (блокатори кальцієвих каналів, тіазидоподібні діуретики та бета-блокатори) при тривалому застосуванні мають захисний ефект стосовно перелому стегна [31]. Різницю в результатах цих двох досліджень можна пояснити застосуванням не однакових методик визначення функціонального статусу хворих, так дослідники в HYVET застосовували розрахунковий індекс астенії, що налічував 60 параметрів, дослідники SHEP брали для аналізу базові показники пацієнтів. Клінічне значення вікових змін підкреслює той факт, що розроблено шкали для визначення ступеня функціонального стану пацієнтів старших вікових груп з метою адаптації терапевтичної стратегії, при цьому симптом старечої астенії є основним інди-

катором мінімізації призначення невідповідних ліків [32].

Беззаперечними супутниками старіння поряд з гіпотензією, старечою астенією є падіння та переломи кісток. Група авторів провела поглиблений аналіз публікацій у системі MEDLINE, EMBASE and Lilacs стосовно взаємозв'язку між вживанням медикаментів та падіннями пацієнтів, які перебували на лікуванні в стаціонарі [33]. Встановлено, що найважливішими причинними факторами падіння хворих були такі препарати: седативні, антиепілептичні, антидепресанти. Знайдено слабку залежність між падінням хворих та прийомом діуретиків. Метааналіз результатів вживання медикаментів показав, що прийом антигіпертензивних препаратів у хворих віком понад 75 років не пов'язаний з падіннями, навпаки, таку асоціацію знайдено у хворих віком менш ніж 75 років [34]. Проведене важливе спостереження у США серед осіб віком у середньому 80 років, які представляли репрезентативну вибірку стосовно вживання антигіпертензивних препаратів та кількості падінь [35]. Для пацієнтів з першим епізодом падіння не встановлений вплив прийому антигіпертензивних препаратів. Водночас у пацієнтів, які вже мали в анамнезі падіння зі значними ушкодженнями, застосування антигіпертензивних препаратів асоціювалося з удвічі збільшеним ризиком переломів стегна, що частково залежало від тривалості лікування. До найбільшого ризику падінь та переломів належали пацієнти, які тільки почали або інтенсифікували лікування [36].

У публікації G. Zang представлено огляд 62 статей та двох метааналізів у системі MEDLINE, EMBASE, SCOPUS і Cochrane Database, в яких повідомлялося про можливий ризик пошкоджень внаслідок падіння в осіб (≥ 60 років), які приймають п'ять класів антигіпертензивних препаратів (тіазидні діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи ангіотензину II, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію). Отримано суперечливі результати, аналіз не показав чіткої асоціації, також як і її відсутність між кожним з антигіпертензивних препаратів і ризиком падінь. Однак автор пропонує під час лікування хворих з АГ відповідно до клінічних стандартів брати до уваги ймовірний вплив антигіпертензивної терапії на випадки падінь у хворих старших вікових груп [37]. У Норвегії у великому національному дослідженні за участю 906 422 осіб, народжених до 1945 року, вивчали частоту випадків перелому стегна у двох групах хворих, які приймали та не приймали антигіпертензивні препарати. За період спостереження перелом стегна виявлено у 4,4 % хворих. Зменшення ризику перелому стегна було відзначено у хворих, які

приймали тiazидні діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, антагоністи ангіотензину II, комбінацію інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і тiazидних діуретиків та комбінацію антагоністи ангіотензину II і тiazидних діуретиків. Захисні ефекти препаратів щодо переломів стегна більше проявлялись у чоловіків, ніж у жінок, за винятком петльових діуретиків [38]. У 1032 амбулаторних пацієнтів віком понад 70 років з АГ проведено ретроспективне дослідження, що полягало в моніторингу АТ протягом доби, визначенні клінічних проявів та випадків падіння хворих через один рік після обстеження. Визначено, що хворі з падінням були значно старші за віком і з анамнезом попередніх падінь. Після коригування на вік, гендер, цукровий діабет та попередні падіння незалежними предикторами падіння були низький діастолічний тиск та високий пульсовий тиск за даними добового моніторингу АТ, інтенсифікація антигіпертензивної терапії не асоціювалася з випадками падіння [39]. У гіпертензивних пацієнтів похилого віку з Малайзії ідентифікували фактори, що визначали падіння хворих. Дослідники вивчали соціо-економічні дані, анамнез та клінічні характеристики хворих. Упродовж одного року спостереження було зафіксовано падіння у 32,2 % хворих. Більше випадків цього ускладнення виявлено у хворих з поліпрагмазією та у тих, хто приймав діуретики, збільшення кількості антигіпертензивних препаратів не асоціювалося зі зростанням падіння хворих [40]. Учені з Індії зосередили увагу на ролі бета-блокаторів як факторів запобігання ризику перелому стегна у хворих з остеопорозом. 120 осіб були поділені на три групи – залежно від прийому бета-блокаторів (селективний та неселективний) та контрольна. У всіх осіб проводили денситометрію, визначали мінеральні маркери та ризик перелому. Після 6 місяців спостереження встановлено статистично значуще збільшення мінеральної щільності у хворих з остеопорозом, які приймали неселективні бета-блокатори, порівняно з контролем. В обох групах пацієнтів відзначали покращення показників мінерального обміну та зниження ризику перелому [41]. Для визначення ризику перелому стегна в пацієнтів (Швеція), які приймали антигіпертензивні препарати, з 2006 до 2012 року включно спостерігали за 59 246 особами з АГ віком 50 років та більше [42]. За період спостереження зареєстровано 2593 переломи стегна. На відміну від осіб, які не приймали ліки, в основній групі прийом тiazидних діуретиків та комбінованих препаратів з діуретиками асоціювався зі зниженням ризику перелому стегна. Не визначено статистично значущого зв'язку між випадками перелому стегна та при-

йомом бета-блокаторів, антагоністів кальцію та антагоністів ангіотензину II. В публікації 2022 року D.W.G. Langerhuizen та співавтори систематизували дані Pubmed, Embase and Cochrane, які містили відомості щодо пацієнтів віком від 18 років, які приймали 5 класів загальноприйнятих антигіпертензивних препаратів і мали в анамнезі перелом стегна. На підставі 22 обсерваційних досліджень знайдено низьку доказову базу та досить суперечливі дані стосовно взаємозв'язку між прийомом певного класу антигіпертензивних препаратів та переломами стегна, тому автори пропонують для надійних висновків залучати результати рандомізованих контрольованих досліджень [43].

Отже, на підставі аналізу даних літератури можна констатувати, що виявлені розбіжності щодо взаємозв'язку між специфічними геріатричними проявами та медикаментозним супроводом хворих. Але головне, що домінуючий лейтмотив стратегії ведення хворих старших вікових груп з гіпертонічною хворобою полягає в імплементації фармакологічних засобів відповідно до створеної доказової бази та підтвердженої багаторічним застосуванням. Суттєво, що для цієї вразливої когорти пацієнтів з мультиморбідністю та поліпрагмазією існує крихка межа між користю та побічними проявами при проведенні будь-яких медичних втручань, тому в практичній діяльності лікар має суворо дотримувати сформовані правила геріатричної медицини. Фармакологічний менеджмент хворих з гіпертонічною хворобою старших вікових груп полягає в такому:

1. У зв'язку з тим, що клінічним проявом при старінні є ортостатична гіпотензія, під час кожного візиту пацієнта лікар має ретельно розпитати його про нові симптоми, встановити епізоди запаморочення, слабкості, втрати свідомості.
2. Вимірювати артеріальний тиск хворого в положенні сидячи, лежачи та після вставання.
3. За наявності ортостатичної або постпрандіальної гіпотензії бажано провести хворому добуве моніторування артеріального тиску.
4. Починати лікування хворих віком понад 65 років потрібно з малих доз антигіпертензивних препаратів з огляду на вікові зміни чутливості барорецепторів та відповідний ризик розвитку ортостатичної гіпотензії, за потреби поступово підвищувати дози відповідно до вимог титрування з повільним зниженням підвищеного артеріального тиску.
5. Для запобігання ортостатичній гіпотензії доцільно розподіляти дози препарату відповідно до терміну максимальної дії і перенести прийом на ті години, щоб забезпечити антигіпертензивний

ефект в осіб з порушеннями фізіологічного циркадного ритму і «нічною» гіпертензією.

6. Хворим старших вікових груп з ознаками старечої астенії та низьким серцево-судинним ризиком краще стартувати з монотерапії, за клінічними показаннями доцільно призначати декілька антигіпертензивних препаратів, переважно фіксовані комбіновані форми.

7. Бажано уникати використання більш ніж трьох антигіпертензивних препаратів.

8. При виявленні симптомів ортостатичної гіпотензії потрібно знизити дозу препарату або замінити його, зменшити кількість препаратів, здійснювати моніторинг артеріального тиску.

9. Призначення антидепресантів, бензодіазепінів потребує виваженого рішення на підставі оцінки клінічного стану, тому що вони можуть провокувати ортостатичну гіпотензію.

10. У пацієнтів старечого віку з когнітивними порушеннями, функціональними обмеженнями, астеною не бажано знижувати артеріальний тиск менш ніж 140/90 мм рт. ст.

11. Перевагу слід надавати концепції персоналізованого лікування хворих похилого та старечого віку в контексті індивідуалізації лікування відповідно до наявності мультиморбідної патології та вікових структурно-функціональних змін.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Ageing and life course. [www.who.int/ageing/age_friendly_cities/en/index.html]
2. Judd E, Calhoun DA. Hypertension and orthostatic hypotension in older patients. *Hypertens.* 2012;30(1):38-9. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834ed663
3. Vasbusa E, Labat C, Vivian ME, et al. Orthostatic hypotension in very old subjects living in nursing home: the PARTAGE study. *J Hypertens.* 2012;30:53-60. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d3d73.
4. Pensato U, Strocchi E, Cortelli P, et al. Orthostatic hypotension and supine hypertension: a practical guide to diagnosis and management. *G Ital Cardiol (Rome).* 2021;22(1):42-52. doi: 10.1714/3502.34882
5. Chisholm P, Anpalahan M. Orthostatic hypotension: pathophysiology, assessment, treatment and the paradox of supine hypertension. *Intern Med J.* 2017;47(4):370-9. doi: 10.1111/imj.13171.
6. Naschitz JE, Slobodin G, Elias N, et al. The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension: a clinical dilemma. *Postgraduate Med J.* 2006;82(966):246-53. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.037457>
7. Luciano GL, Brennan MJ, Rothberg MB. Postprandial hypotension. *Am J Med.* 2010;123(3):281.e1-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.026.
8. Abbas R, Tanguy A, Bonnet-Zamponi D, et al. New simplified screening method for postprandial hypotension in older people. *J Frailty Aging.* 2018;7:28-33. doi: 10.14283/jfa.2018.2
9. Kim MJ, Farrell J. Orthostatic hypotension: a practical approach. *Am Fam Physician.* 2022;1:39-49.
10. Van Orshoven NP, Jansen PA, Oudejans I, et al. Postprandial hypotension in clinical geriatric patients and healthy elderly: prevalence related to patient selection and diagnostic criteria. *J Aging Res.* 2010;243752:1-7 doi:10.4061/2010/243752
11. Jang A. Postprandial hypotension as a risk factor for the development of new cardiovascular disease: a prospective cohort study with 36 month follow-up in community-dwelling elderly people. *J Clin Med.* 2020;9:345. <https://doi.org/10.3390/jcm9020345>
12. Awosika A, Adabanya U, Millis RM, et al. Postprandial Hypotension: An Underreported Silent Killer in the Aged. *Cureus,* 2023; 15(2):e35411. DOI 10.7759/cureus.35411
13. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:392-7. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
14. Buto MSS, Catai AM, Vassimon-Barroso V, et al. Baroreflex sensitivity in frailty syndrome. *Braz J Med and Biolog Res.* 2019;52(4):e8079. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20198079>
15. Flint K. Which came first, the frailty or the heart disease? Exploring the vicious cycle. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65: 984-6. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.042.
16. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381:752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9
17. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(3):383-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x.
18. Donnell DO, Romero-Ortuno R, Kennelly SP, et al. The «Bermuda Triangle» of orthostatic hypotension, cognitive impairment and reduced mobility: prospective associations with falls and fractures in The Irish Longitudinal Study on Ageing Age and Ageing. 2023;52:1-10. <https://doi.org/10.1093/ageing/afad005>
19. Fedorowski A, Engström G, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö preventive project. *Am J Hypertens.* 2010;23(11):1209-15. doi: 10.1038/ajh.2010.150.
20. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2014;32:1562-71; discussion 1571. doi: 10.1097/HJH.
21. Odden M, Beilby P, Peralta C. Blood pressure in older adults: the importance of frailty. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17:5539: 51-6.
22. Benetos A, Petrovic M, Timo Strandberg N. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation*

- Res. 2019;124:1045-60. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236>
23. Steenman M, Gilles Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophys Rev.* 2017;9:131-7. DOI: 10.1007/s12551-017-0255-9
 24. Keller KM, Howlett SE. Sex differences in the biology and pathology of the aging heart. *Can J Cardiol* 2016;32:1065–1073. doi: 10.1016/j.cjca.2016.03.017.
 25. Ferrara N, Komici K, Corbi G, et al. Beta-adrenergic receptor responsiveness in aging heart and clinical implications. *Front Physiol.* 2014;4(396):1-10. doi: 10.3389/fphys.2013.00396
 26. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, et al. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing* 2010;39:51-6. DOI: 10.1093/ageing/afp192
 27. Juraschek SP, Taylor AA, Jackson T. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events Results From SPRINT. *Hypertension.* 2020;75:660-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14309>
 28. Szyndler A, Dereziński T, Wolf J, et al. Impact of orthostatic hypotension and antihypertensive drug treatment on total and cardiovascular mortality in a very elderly community-dwelling population. *J Hypertension.* 2019;37(2):331-8. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001878
 29. Grobman B, Turkson-Ocran R-AN, Jan A, Staessen J, et al. Body Position and Orthostatic Hypotension in Hypertensive Adults: Results from the Syst-Eur Trial Randomized Controlled Trial. *Hypertension.* 2023;80(4):820-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20602.
 30. Charlesworth C, Peralta C, Odden M. Functional status and antihypertensive therapy in older adults: a new perspective on old data. *Am J Hypertens.* 2016;29:690-5. doi: 10.1093/ajh/hpv177
 31. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med.* 2015;13:78:2-8. DOI 10.1186/s12916-015-0328-1
 32. Poudel A, Hubbard R, Nissen L, Mitchell C. Frailty: a key indicator to minimize inappropriate medication in older people. *QJM.* 2013;106:969-75. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct146>
 33. Ribeiro NB, Melo DO, Maia FOM, et al. Medication-related inpatient falls: a critical review. *Braz J Pharm Sci.* 2018;54(1).e17355:1-18. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000117355>
 34. Woolcott J, Richardson K, Wiens M, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2009;169:1952-60. doi: 10.1001/archinternmed.2009.357.
 35. Tinetti M, Han L, Lee D, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med.* 2014;174:588-95. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.14764.
 36. Butt D, Mamdani M, Austin P, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med.* 2012;172:1739-44. doi:10.1001/2013.jamainternmed.469
 37. Zang G. Antihypertensive drugs and the risk of fall injuries: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2013;41:1408-17. doi: 10.1177/0300060513497562.
 38. Ruths S, Bakken M, Ranhoff A, et al. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. *BMC Geriatr.* 2015;15:153. doi: 10.1186/s12877-015-0154-5.
 39. Jonas M, Kazarski R, Chernin G. Ambulatory blood-pressure monitoring, antihypertensive therapy and the risk of fall injuries in elderly hypertensive patients. *J Geriatr Cardiol.* 2018 Apr;15(4):284-9. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.007.
 40. Atirah Az-Zahra Abu Bakar, Azidah Abdul Kadir, Nur Suhaila Idris, et al. Older Adults with Hypertension: Prevalence of Falls and Their Associated Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Aug 4;18(16):8257. doi: .3390/ijerph18168257.
 41. Shobharani B, Swathi P. Role of Beta Blockers and associated fracture risk in Indian subjects with primary osteoporosis. *Eur J Molecular and Clin Med.* 2022;09(06):177-85.
 42. Bokrantz T, Schioler L, Bostrom KB, et al. Antihypertensive drug classes and the risk of hip fracture: results from the Swedish primary care cardiovascular database. *J Hypertens.* 2020;38(1):167-75. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002245
 43. Langerhuizen DWG, Verweij LPE, van der Wouden JC, et al. Antihypertensive drugs demonstrate varying levels of hip fracture risk: A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2022;53(3):1098-107. doi: 10.1016/j.injury.2021.09.036.

Clinical and pharmacological management of hypertension in older patients

O.M. Kovalyova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The article is presented the review of published sources devoted the strategy of treatment the older patients with hypertension according to the geriatric symptoms and syndromes. The definition of orthostatic and postprandial hypotension, hypotension-hypertension syndrome is shown. Based on the analyses of publication are taken the data related to prevalence, prognostic meaning, clinical outcomes of frailty in older people. The influence of geriatric signs on cardiovascular risk is pointed out. The discussion questions of the association between administration of medications and orthostatic hypertension in older patients are considered. The recommendations of optimal pharmacological management of hypertension in older patients into account of personification principles with assessment of aging changes and their dynamics during treatment are given.

Key words: hypertension, older patients, orthostatic hypotension, postprandial hypotension, frailty, antihypertensive treatment

Іван Петрович Катеренчук

(до 75-річчя від дня народження)



8 серпня 2023 року завідувачу кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету, доктору медичних наук, професору Івану Петровичу Катеренчуку виповнилось 75 років.

Іван Петрович Катеренчук народився 8 серпня 1948 року в мальовничому куточку Буковини – селі Долиняни Хотинського району.

Бажання поєднати свій життєвий шлях із медициною привело його у Новоселицьке медичне училище Чернівецької області, де він навчався на фельдшера з 1964 до 1968 року. Закінчивши з відзнакою Новоселицьке медучилище, І.П. Катеренчук, пропрацювавши пів року помічником епідеміолога Хотинської районної санепідемстанції, у 1968 році вступає на лікувальний факультет Чернівецького державного медичного інституту, який закінчив з відзнакою у 1974 році. У 1974–1977 роках навчався в очній аспірантурі при кафедрі нормальної фізіології Чернівецького державного медичного інституту, а з 1977 по 1980 рік працював на посаді асистента цієї кафедри. Бажання займатись не лише викладацькою та науковою роботою, але і бути лікарем, щоденно лікуючи хворих, привело його у Полтавський медичний стоматологічний інститут, де він, починаючи з

вересня 1980 року працює на посадах асистента (1980–1985), доцента (1985–1991), завідувача кафедри госпітальної терапії, яка зараз функціонує як кафедра внутрішньої медицини № 2.

Кандидатську дисертацію на тему «Вплив мигдалевидних ядер на яєчники та їх чутливість до гонадотропних гормонів» захистив у 1978 році, докторську дисертацію на тему «Ефективність поєднаної фармако- і фітотерапії у лікуванні і профілактиці виразкової хвороби дванадцятипалої кишки» за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби захистив у 1996 році. Вчене звання – професор кафедри госпітальної терапії присвоєно у 1997 році.

З 1993 по 2001 рік – декан медичного факультету.

І.П. Катеренчук має вищу кваліфікаційну категорію з терапії та кардіології.

І.П. Катеренчук протягом тривалого часу був членом спеціалізованої вченої ради із захисту докторських дисертацій Д 35.600.05 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, зараз є членом спеціалізованої вченої ради при Полтавському державному медичному університеті. Член атестаційної комісії при Департаменті охорони здоров'я Полтавської об-

ласної державної адміністрації. Член правління Асоціації аритмологів України. Голова Полтавського відділення Асоціації кардіологів України, Асоціації аритмологів України, член Європейської асоціації кардіологів, І.П. Катеренчук тривалий час був головою Полтавського обласного антигіпертензивного центру. У 2022 році з ініціативи І.П. Катеренчука створений і успішно функціонує Полтавський обласний кардіологічний навчальний науково-практичний центр з профілактики та реабілітації «Разом до здорового серця».

Заступник головного редактора журналу «Практикуючий лікар», член редколегії наукових видань «Аритмологія», «Вісник проблем біології і медицини», «Львівський клінічний вісник», «Терапевтика».

Автор і співавтор 470 наукових праць, з них 9 патентів України за винахід, 2 підручників (один з яких англomовний), 28 навчальних і навчально-методичних посібників, 2 монографій. Науково-популярні видання «Кроки до нормального артеріального тиску» та «Інфаркт міокарда не вирок», які видавались великими тиражами, популярні як серед лікарів, так і всього населення України.

Під керівництвом І.П. Катеренчука захищені 10 кандидатських дисертацій і 6 магістерських робіт. Учасник і доповідач численних з'їздів, кон-

гресів, симпозіумів, семінарів і шкіл в Україні, Узбекистані, Угорщині, Німеччині, Англії. Делегат Європейських конгресів кардіологів в Австрії (Відень, 2007) Німеччині (Мюнхен, 2008, 2012), Іспанії (Барселона, 2009), Швеції (Стокгольм, 2010), Франції (Париж, 2011), Голландії (Амстердам, 2013).

Нагороджений знаками «Отличник здравоохранения» і «Відмінник освіти України».

У 2018 році за особливі заслуги перед українським народом І.П. Катеренчук нагороджений Почесною Грамотою Верховної Ради України.

У 2018 році І.П. Катеренчука за особисті здобутки у розвитку медичної науки та профілактиці, діагностиці і лікуванні серцево-судинних захворювань населення нагороджено Медаллю імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України «За заслуги в охороні здоров'я».

У 2020 році І.П. Катеренчука нагороджено ювілейною медаллю з нагоди 10-річчя Асоціації аритмологів України.

Асоціація кардіологів України вітає Івана Петровича Катеренчука з ювілеєм, бажає невичерпної наснаги та творчих успіхів у професійній діяльності, здійснення всіх задумів і планів, нових наукових звершень заради процвітання у мирі і щасті нашої рідної України.

Справа, більша за життя

До 100-річчя від дня народження професора
Миколи Кузьмича Фуркала



*Головне в житті людини – справа.
Микола Фуркало*

26 березня виповнилось 100 років від дня народження професора, заслуженого діяча науки і техніки, лауреата Державної премії України, директора Українського науково-дослідного інституту кардіології імені М.Д. Стражеска (1974–1989), проректора КІУЛ (1972–1974), фундатора і завідувача кафедри функціональної діагностики КІУЛ (1978–1993) – Миколи Кузьмича Фуркала. 65 років свого довгого і плідного життя він присвятив медицині.

Микола Кузьмич Фуркало народився у селі Трилісі теперішнього Олександрівського району Кіровоградської області. Він пройшов важкий шлях солдата та військового фельдшера під час Другої світової війни. Після закінчення Івано-Франківського медичного інституту з 1953 до 1956 рр. працював лікарем на Львівщині.

З 1956 р. Микола Фуркало – аспірант Київського інституту удосконалення лікарів. Після закінчення аспірантури залишився в інституті та пройшов шлях від асистента до професора на кафедрі терапії 1, яку в той період очолювали майбутній директор Інституту геронтології НАМН України професор Д.Ф. Чеботарьов, а пізніше –

один із найавторитетніших учених України в галузі внутрішніх хвороб професор І.М. Ганджа. Ще одним колегою по кафедрі професора М.К. Фуркала був майбутній академік НАМН України професор О.В. Коркушко.

Саме на цій кафедрі у 1958 році було проведено перші цикли тематичного удосконалення лікарів з унікального на той час методу функціональної діагностики – електрокардіографії. У 1960 році Микола Фуркало захистив кандидатську дисертацію і залишився працювати на кафедрі, де отримав звання доцента. У 1970 році він захистив докторську дисертацію й отримав звання професора. У 1972–1974 рр. професор Фуркало працював на посаді проректора з наукової роботи Київського інституту удосконалення лікарів.

Так Микола Кузьмич Фуркало розповідав про свій період роботи в Київському інституті удосконалення лікарів: «...В Інституті удосконалення лікарів я пройшов шлях від аспіранта до професора, завідувача кафедри і проректора – шлях дуже цікавий, який запам'ятовся, але вимагав від мене багато сил і старанності. Дався він мені нелегко, багато чим довелося пожертвувати. В Інституті удосконалення лікарів я пропрацював майже 20 років, це був дуже насичений подіями період. Наша робота відрізнялася від роботи у будь-якому



Кафедра терапії 1 Київського інституту удосконалення лікарів.



Професор М.К. Фуркало і провідні вчені Інституту кардіології імені М.Д. Стражеска, 1984 р.

НДІ, в яких є можливість планувати свій час і діяльність, тому що вона регламентувалася програмою, розкладом, навчальним процесом. Величезна кількість лікарів приїздили в Інститут для підвищення кваліфікації. І, треба сказати, це була робота, яка насправді перевіряла нас на міцність...»

У 1974 році М.К. Фуркала призначили директором Українського науково-дослідного інституту клінічної медицини імені М.Д. Стражеска, який у 1977 році було трансформовано в Інститут кардіології. Протягом 15 років він самовіддано і плідно працював на цій посаді. За цей період було збудовано нову базу інституту – 5 клінічних та лабораторних корпусів, обладнаних новою науково-діагностичною апаратурою, запроваджено сучасні методи діагностики – коронарографію, ехокардіографію, радіоізотопну сцинтиграфію міокарда з вентрикулографією і комп'ютерним аналізом, холтерівське моніторування ЕКГ, електронну мікроскопію, дослідження реологічних властивостей крові.

Завдяки цілеспрямованості, видатним організаторським і лідерським здібностям він згуртував колектив інституту для розв'язання новітніх наукових, освітніх і організаційних проблем кардіології.

Саме в період роботи професора М.К. Фуркала на посаді директора Інституту кардіології в Україні відбулося формування кардіологічної служби, до якої увійшли обласні кардіологічні диспансери. Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска став головним науково-методичним і консультативним центром кардіологічної служби. Активна наукова, клінічна й організаційно-методична робо-

та в цей період принесла Інституту добру славу завдяки згуртованості і відданості справі колективу інституту, в якому працювали відомі вчені професори Н.А. Гватуа, І.К. Следзевська, Г.В. Яновський, М.С. Заноздра, Р.А. Фролькіс, В.В. Братусь, І.П. Смірнова, Є.М. Вовченко, А.В. Токар, О.О. Дзизинський, В.О. Бобров.

У ті роки значно розвиваються фундаментальні наукові напрямки в галузі експериментальної кардіології (В.В. Братусь), клінічної біохімії (Л.С. Мхітарян), патологічної анатомії та морфології клітин серцево-судинної системи (О.С. Гавриш), радіоізотопних методів дослідження (А.Т. Циганков). Інститут поповнюється талановитою молоддю – М.І. Лутай, Л.А. Стаднюк, В.О. Шумаков, Л.Г. Воронков, О.І. Мітченко, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренко, О.С. Сичов, Т.В. Талаєва.

Збільшується інформаційна база інституту – наукова бібліотека поповнюється кількома десятками медичних журналів, зокрема найавторитетнішими закордонними виданнями з Америки та Європи (завідувачка бібліотеки О.І. Мельник).

Для обробки наукових даних створюється математична група.

З 1970-х в інституті працював фотограф О.С. Солуян, який допомагав презентувати наукові дані й досі є літо- і фотописцем історії установи.

Наукова робота цих років під керівництвом М.К. Фуркала була пов'язана з найактуальнішими питаннями сучасної кардіології – проблемами атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії.

На початку 1980-х в інституті кардіології М.К. Фуркало створює й очолює наукове відділення атеросклерозу і хронічної ішемічної хвороби серця. Співробітники відділення вивчають у пацієнтів з ішемічною хворобою серця мікроциркуляцію, гемореологічні властивості крові і тромбоутворення, анатомію і функції вінцевих артерій (коронароангіографія, проби на вазоспазм), перфузію і кровоплин у міокарді (радіоізотопні методи дослідження з ^{99m}Tc , ^{133}Xe), метаболізм серцевого м'язу, визначають лактат, піруват у крові з коронарного синуса (лабораторія ангіографії, проф. О.Г. Білоножко), порушення скоротливої і діастолічної функції міокарда (рентгенконтрасна і радіоізотопна вентрикулографія). Розробляють і вдосконалюють концепцію динамічного коронарного стенозу, мікроваскулярної стенокардії, гібернованого міокарда. Велике значення приділяють доказовості вибору й оцінки ефективності лікування антиангінальними препаратами (метод парних фармакодинамічних тестів), прогнозу ішемічної хвороби серця. У відділенні разом з Миколою Кузьмичем працювали В.В. Прогонна,

Р.М. Большакова, А.П. Дорогой, М.О. Духіна, Т.І. Іващенко, І.В. Давидова, М.І. Лутай, Ю.Б. Щепотін, В.О. Куць, А.І. Романенко, А.А. Кучук, М.В. Рішко, Л.Г. Воронков, О.І. Мітченко, Н.О. Шликова, В.І. Зайцева, Г.А. Ремізовський, В.Ф. Коняєв, В.М. Сіморот, О.М. Ломаковський, О.І. Моїсеєнко, І.В. Вихованюк, В.В. Бугаєнко, А.Ф. Лисенко, Л.М. Ткаченко, Т.І. Ганджа, М.Ф. Соколов, М.Л. Шараєва.

Протягом 1974–1990 років співробітники інституту одержали 120 авторських свідоцтв на нові наукові винаходи щодо патогенезу, діагностики, лікування ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. За цей період в інституті було виконано близько 100 докторських та кандидатських дисертацій. Інститут отримав право атестації наукових кадрів вищої кваліфікації за розпорядженням ВАК. В активі науково-педагогічної роботи Миколи Фуркала 38 докторів та кандидатів медичних наук, які виконали свої роботи під його безпосереднім керівництвом; 423 наукові праці, серед яких монографії і посібники «Атеросклероз» (два видання), «Клинические лекции по важнейшим внутренним болезням» (1975), «Клиническая кардиология» (1976), «Коронарная недостаточность» (1986), «Клинико-инструментальная диагностика поражений сердца и венечных сосудов» (1990), «Профилактика и лечение ишемической болезни сердца» (1991). Серед його учнів і послідовників – відомі вчені-кардіологи професори М.І. Лутай, Л.А. Стаднюк, Л.Г. Воронков, А.П. Дорогой, Т.І. Іващенко, М.В. Рішко, О.І. Мітченко, І.В. Вихованюк.

У 1980 році професор М.К. Фуркало з групою вчених (О.Й. Грицюк, Н.А. Гватуа, І.К. Следзевська) були відзначені Державною премією України за розробку та впровадження методів етапного лікування хворих з інфарктом міокарда. За видатні наукові досягнення Миколу Кузьмича було нагороджено медалями С.П. Боткіна і М.Д. Стражеска, він отримав 12 авторських свідоцтв за наукові винаходи. За вагомий внесок у розвиток вітчизняної науки та активну участь у підготовці медичних кадрів у 1989 р. професорові М.К. Фуркалу надане почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». У 1990–1999 рр. він очолював Київське товариство кардіологів.

У 1978 р. професор М.К. Фуркало створив і очолив кафедру функціональної діагностики Київського інституту удосконалення лікарів. Заслужений авторитет кафедри серед слухачів і в науковій спільноті сформувався завдяки чудовій когорті викладачів та однодумців, яку об'єднав професор М.К. Фуркало.



Кафедра функціональної діагностики КІУЛ (1980-ті роки).



Професор М.К. Фуркало на ювілейній конференції у колі учнів і послідовників (зліва направо – О.М. Ломаковський, М.І. Лутай, М.К. Фуркало, В.М. Коваленко, В.О. Куць, О.В. Циж).

На кафедрі в різні періоди працювали визнані експерти національного рівня професори І.В. Вихованюк і Л.А. Стаднюк, доценти Є.О. Білинський, О.І. Романенко, Н.В. Тхор, А.І. Лещенко, асистенти О.В. Миронова, В.М. Хоменко.

Створена Миколою Кузьмичем кафедра незмінно посідає провідні позиції в Україні, активно співпрацює з іншими профільними кафедрами,

проводить цикли спеціалізації і тематичного удосконалення, науково-практичні конференції і фахові школи, наукові дослідження.

Неординарна Людина залишає по собі не тільки втілені в життя проекти на суспільному й соціальному рівні, але і в духовній царині, в пам'яті своїх учнів, послідовників, шанувальників.

Родинну традицію успішно продовжує його син – один із найавторитетніших інтервенційних

кардіологів України – завідувач відділу ендovasкулярної хірургії і ангіології в Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України д. мед. н. Сергій Фуркало. В Інституті серця МОЗ України працює продовжувач династії Фуркало – онук Олексій.

В одному з останніх інтерв'ю М.К. Фуркало сказав:

«Обравши життєвий шлях, я зумів пройти його гідно».

Збереження незмінно високої планки рівня клінічної роботи, освітнього процесу і наукових досліджень, закладеної професором Миколою Фуркалом – це постійний виклик і величезна відповідальність для колективу Інституту кардіології. Наразі справу М.К. Фуркала продовжують його учні й послідовники, працюючи в багатьох клінічних установах, навчальних і наукових закладах різних регіонів України. Ми будемо пам'ятати нашого вчителя поміркованою, закоханою в професію і життя, мудрою людиною.

Підготував М.І. Лутай

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 скласти виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки

(від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. **Якщо стаття має цифровий ідентифікатор DOI, його обов'язково слід зазначити наприкінці опису джерела.** На всі джерела літератури обов'язково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

12. Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури латиницею (References), який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься відповідно до вимог міжнародних баз даних. Якщо в наведеному джерелі кількість авторів – п'ять і більше, то в списку References необхідно зазначити **прізвища всіх авторів без винятку.** Структура бібліографічного посилання для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, має виглядати так: всі автори (транслітерація), назва англійською (брати з англійського резюме), назва видання курсивом (транслітерація і англійський переклад), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках – (in Ukr.).

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 hvylya, 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).