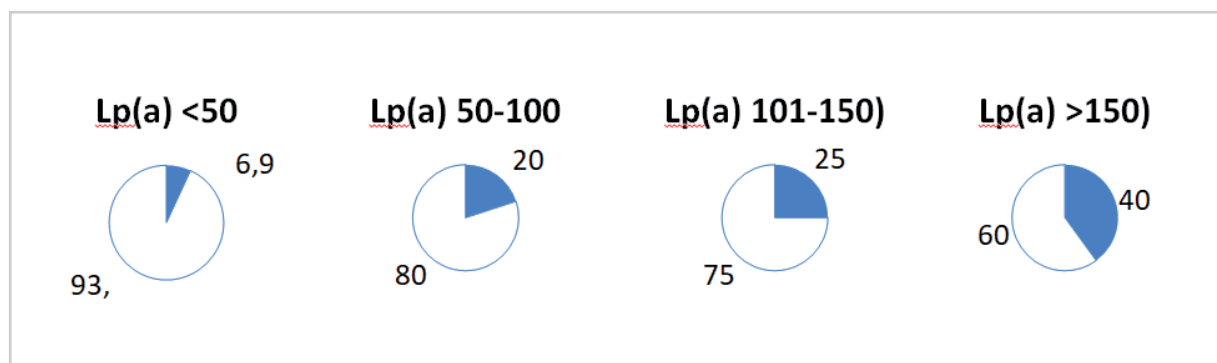


Український кардіологічний журнал Ukrainian Journal of Cardiology

- **Субклінічний тривожно-депресивний синдром у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST до та під час активних бойових дій**
Subclinical anxiety-depressive syndrome in STEMI patients before and during active hostilities
- **Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику**
Risk factors for adverse outcome among patients with non-high risk pulmonary embolism
- **Статеві та клініко-інструментальні паралелі рівнів ліпопротеїн(а) в пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком**
Gender, clinical and instrumental parallels of Lp(a) levels in patients with very high cardiovascular risk



Detection of a total moderate and severe degree of aortic stenosis in % of all patients



ISSN 1608-635X (Print)

ISSN 2664-4479 (Online)



Національна академія медичних наук України
Всеукраїнська асоціація кардіологів України
ДУ «Національний науковий центр
"Інститут кардіології, клінічної та регенеративної
медицини імені академіка М.Д. Стражеска"
Національної академії медичних наук України»

National Academy of Medical Sciences of Ukraine
All-Ukrainian Association of Cardiology
National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute
of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine»
of NAMS of Ukraine

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання
Видається із січня 1994 року
Виходить 6 разів на рік

Reviewed Scientific and Practical Publication
Published since 1994
Issued 6 times a year

Журнал внесено до Переліку наукових фахових
видань України, категорія «Б» (Наказ Міністерства
освіти і науки України № 1301 від 15.10.2019 р.)

The Journal is included in the list of Scientific
Professional Editions of Ukraine (Certified
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine dated 15.10.2019 №1301)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах
Scopus, Google Scholar та системі CrossRef

Journal is added to Scopus, CrossRef,
Google Scholar, Nationals Database
«Scientific Periodicals Ukraine»,
Bibliographic Database «Ukraine Science»,
Ukrainian Journal of Abstracts «Djereło»

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 Номер
Volume Number
31 2 2024



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2024 • Kyiv



Український кардіологічний журнал

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)

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. Ягеньський (Луцьк)

Міжнародна наглядова рада:

M. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

Реєстраційне свідоцтво

Серія KB № 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:

вул. Володимирська, 57
м. Київ, Україна, 01030

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

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підготовлено до публікації 25.04.2024 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Myriad Pro



Ukrainian Journal of Cardiology

Reviewed Scientific and Practical Publication

Editor-in-Chief: O. M. Parkhomenko

Deputy Editor-in-Chief: L. G. Voronkov, M. Yu. Sokolov

Responsible editor: L. A. Mishchenko

Editorial board:

K. M. Amosova (Kyiv)

I. P. Vakaliuk (Ivano-Frankivsk)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia)

M. M. Dolzhenko (Kyiv)

V. Ye. Dosenko (Kyiv)

I. M. Yemets (Kyiv)

O. J. Zharinov (Kyiv)

V. M. Zhebel (Vinnytsia)

Yu. A. Ivaniv (Lviv)

Yu. I. Karpenko (Odesa)

V. M. Kovalenko (Kyiv)

O. A. Koval (Dnipro)

S. M. Kozhukhov (Kyiv)

M. I. Lutay (Kyiv)

B. M. Mankovskyi (Kyiv)

O. I. Mitchenko (Kyiv)

E. G. Nesukai (Kyiv)

V. Z. Netyazhenko (Kyiv)

M. V. Rishko (Uzhhorod)

A. V. Rudenko (Kyiv)

K. V. Rudenko (Kyiv)

Yu. S. Rudyk (Kharkiv)

O. S. Sychov (Kyiv)

Yu. M. Sirenko (Kyiv)

T. V. Talaeva (Kyiv)

V. K. Tashchuk (Chernivtsi)

B. M. Todurov (Kyiv)

S. M. Furkalo (Kyiv)

V. Y. Tseluyko (Kharkiv)

V. O. Shumakov (Kyiv)

A. V. Yagenskyi (Lutsk)

International board:

M. Banach (Poland)

J.-P. Bassand (France)

S. Goto (Japan)

I. Gusak (USA)

R. Hatala (Slovakia)

H. Katus (Germany)

M. Kosiborod (USA)

V. Tchimburiidze (Georgia)

A. Torbicki (Poland)

F. Verheugt (Netherlands)

M. Viigimaa (Estonia)

P. Widimsky (Czech Republic)

Registration certificate:

KB № 125284–15224 ПП dated October 07, 2022

The founders of the journal:

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

Editorial office:

03680, Ukraine, Kyiv, 5, Sviatoslava Khorobroho St

The authors are responsible for the content of the articles and the facts presented in them

Reprint of articles – only with the permission of the editors and with reference to the source

The editorial office is not responsible for the content of informational materials

Publisher: Ltd Chetverta Khvyliia

Certificate subject of publishing N 6172 dated May 07, 2018

Publisher's address:

03189, Ukraine, Kyiv, PO Box 59

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

Computer layout: T. Yu. Tsyhanchuk

Literary editor: I. M. Chubko

Corrector: L. O. Sidko

Prepared for publication April 25, 2024

Paper size 84×108 1/16. Set of Myriad Pro

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Характеристика пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією в Україні, оцінка підходів до їх лікування за даними багатоцентрового дослідження GO-OD

**О.М. Пархоменко, С.А. Тихонова,
О.А. Коваль, М.Ю. Колесник**

7 Characteristics of patients with CAD and stable angina in Ukraine, assessment of treatment approaches according to the multi-center GO-OD study

**O.M. Parkhomenko, S.A. Tykhonova,
O.A. Koval, M.Yu. Kolesnyk**

Порівняльний аналіз субклінічного тривожно-депресивного синдрому в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST до та під час активних бойових дій у Харківській області

**О.В. Петюніна, М.П. Копиця,
І.Р. Вишнеvsька, П.О. Петюнін**

21 Comparative analysis of subclinical anxiety-depressive syndrome in STEMI patients before and during active hostilities in Kharkiv Region, Ukraine

**O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya,
I.R. Vyshnevskya, P.O. Petiunin**

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Вибір блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи для лікування серцевої недостатності при гострому міокардиті

**О.Г. Несукай, В.М. Коваленко, С.В. Чернюк,
Р.М. Кириченко, Є.Ю. Тітов, Й.Й. Гіresh,
О.В. Дмитриченко, А.Б. Сливна**

32 Choice of RAAS blocker in the treatment of heart failure in acute myocarditis

**E.G. Nesukay, V.M. Kovalenko,
S.V. Cherniuk, R.M. Kyrychenko,
Ie.Yu. Titov, I.I. Hires, O.V. Dmytrychenko,
A.B. Slyvna**

Венозний тромбоемболізм / Venous thromboembolism

Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику

В.Й. Целуйко, Р.Н. Аскеров

41 Risk factors for adverse outcome among patients with non-high risk pulmonary embolism

V.I. Tseluyko, R.N. Askierov

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Статеві та клініко-інструментальні паралелі рівнів ліпопротеїн(а) в пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком

О.І. Мітченко, Ю.О. Біла, Д.О. Білий

53 Gender, clinical and instrumental parallels of Lp(a) levels in patients with very high cardiovascular risk

O.I. Mitchenko, Yu.O. Bila, D.O. Bilyi

Інформація / Information

Інформація для авторів

61 Information for authors

Мета журналу

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

Редакційна політика

1. Автор надсилає статтю на електронну адресу 4w@4w.com.ua. Вимоги щодо оформлення матеріалів публікуються в кожному числі журналу.

2. Висновок про прийняття статті до друку базується на висновках двох незалежних рецензентів та аналізі відповідності роботи правилам публікації, із дотриманням принципів неупередженості, конфіденційності та академічної доброчесності. Положення про видавничу етику містяться на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).

3. Стаття надсилається без ідентифікації автора до незалежних рецензентів. Рецензування є подвійним сліпим.

4. Після отримання зауважень та пропозицій рецензентів стаття розглядається редакційною колегією журналу (3 тижні). За потреби авторів надсилається узагальнений висновок.

5. Автор вносить виправлення у статтю відповідно до зауважень рецензентів та коментарів редакції і надсилає її повторно упродовж 2 тижнів.

6. Рецензенти повторно розглядають виправлену автором статтю і надають висновок. У разі

позитивного висновку стаття вводиться до змісту журналу. Усі спірні питання, що виникають між автором і рецензентом, розглядаються на засіданні редколегії.

7. Підготовлена до публікації в журналі зверстана стаття надсилається авторів 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.

УДК 616.1:616-03(477)

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.2.720>

Характеристика пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією в Україні, оцінка підходів до їх лікування за даними багатоцентрового дослідження GO-OD

О.М. Пархоменко¹, С.А. Тихонова², О.А. Коваль³, М.Ю. Колесник⁴

¹ ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

² Одеський національний медичний університет

³ Дніпровський державний медичний університет

⁴ Запорізький державний медичний університет МОЗ України

Лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) та стабільної стенокардії охоплює корекцію способу життя, фармакологічну терапію та інвазивні втручання задля досягнення стабілізації або регресу захворювання. Знання поточної ситуації щодо застосування фармакологічної терапії та оцінка її ефективності необхідні для розробки можливих варіантів її оптимізації. Раніше було доведено, що триметазидин (ТМЗ) зменшує симптоми стенокардії та збільшує толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з ІХС та стабільною стенокардією і може бути варіантом оптимізації антиангінального лікування. Проте ефективність тривалого лікування залежить від прихильності пацієнтів, тому використання ТМЗ один раз на добу (ОД) у дозі 80 мг може покращити задоволеність та прихильність пацієнтів з ІХС та стабільною стенокардією.

Методи. Дослідження GO-OD – це неінтервенційне, обсерваційне багатоцентрове проспективне дослідження, проведене в Україні в умовах реальної амбулаторної практики кардіологів протягом 3 місяців у лютому-серпні 2021 року. Лікарі були проінструктовані продовжувати спостереження та лікування пацієнтів відповідно до звичної практики та настанов. Не застосовувались додаткові діагностичні або моніторингові процедури. Аналізувалися клініко-інструментальні і лабораторні дані, частота нападів стенокардії, споживання нітратів короткої дії (НКД), прихильність до антиангінальних препаратів, а також загальна ефективність, переносимість ТМЗ ОД 80 мг в умовах реальної клінічної практики. Під час повторних візитів оцінювали стан пацієнтів, зміни та ефективність лікування.

Результати. Залучено 1529 пацієнтів (середній вік – 62,5 року, 56 % чоловіків). На тлі відсутності адекватного контролю факторів ризику, фармакологічного контролю симптомів, обмеженого використання інтервенційних і хірургічних методів лікування частота епізодів стенокардії була високою, більшість пацієнтів мали високий функціональний клас (ФК) за класифікацією Канадського товариства кардіологів (10,5 % – I ФК, 60,1 % – II ФК, 29,5 % – III ФК). Середня кількість нападів стенокардії на тиждень при I ФК становила 3,7, II ФК – 5,2, III ФК – 7,97. Крім вираженості симптомів, спостерігали таку закономірність: чим вищий ФК стенокардії, тим більше факторів ризику та супутніх захворювань мали пацієнти. Через 3 місяці спостереження на тлі оптимізації терапії спостерігали статистично значуще ($p < 0,001$) зменшення кількості нападів стенокардії (з $5,8 \pm 4,7$ до $1,6 \pm 2,0$ на тиждень) та використання

Пархоменко Олександр Миколайович, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України»
ORCID ID: 0000-0002-3563-9627
E-mail: aparkhomenko@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 14 березня 2024 року

Parkhomenko Oleksandr, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, D. Med. Sc., Prof., Head of the Resuscitation And Intensive Care Department of National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-3563-9627
E-mail: aparkhomenko@yahoo.com

Received 14.03.2024

НКД (з $4,2 \pm 4,3$ до $0,8 \pm 1,6$ таблеток/впорскувань спрею нітрогліцерину на тиждень). Наприкінці спостереження частка пацієнтів з II та III ФК значно зменшилася, а пацієнтів з I ФК – збільшилася (48,4 % – I ФК, 45,7 % – II ФК, 6 % – III ФК). Через 3 місяці спостереження прихильність пацієнтів до лікування покращилася: про високу прихильність повідомляли 49 % пацієнтів (на початку 18 %), про низьку – 12 % (на початку 52 %). Більшість лікарів оцінили загальну переносимість та ефективність терапії на рівні «дуже задоволені». Задоволеність пацієнтів терапією ТМЗ ОД через 3 місяці спостереження становила 9,5 бала [за шкалою від 1 до 10 (дуже задоволені)]. Оцінка пацієнтами щоденної активності свідчила про її суттєве збільшення – 2,42 бала порівняно з 5,89 бала на початку спостереження [за шкалою від 1 до 10 (серйозне обмеження)].

Висновки. Загалом ведення амбулаторних пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією в поточній практиці кардіолога, яка ускладнилася пандемією COVID-19, було недостатньо ефективним, що зумовило високу частоту нападів стенокардії – майже 6 на тиждень, та значне обмеження щоденної активності через симптоми стенокардії.

Вагомими недоліками ведення досліджуваної популяції є недостатня корекція таких впливових факторів ризику, як артеріальна гіпертензія (АГ), частота скорочень серця (ЧСС), дисліпідемія, та факторів ризику, асоційованих зі способом життя (надмірна маса тіла й ожиріння, низький рівень фізичної активності).

Початкова терапія пацієнтів у дослідженні за переліком відповідала чинним рекомендаціям, але з недостатньою частотою призначення статинів (78 %) та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (54,5 %); антиангінальне лікування в середньому 2 антиангінальними препаратами і більше не було оптимальним щодо контролю симптомів стенокардії, недостатньою також була частота процедур коронарної реваскуляризації, більшою мірою виконана у випадку гострого інфаркту міокарда (58,0 %).

Оптимізація медикаментозної терапії як перший крок корекції стану пацієнтів з ІХС та стенокардією відповідно до всіх сучасних рекомендацій із залученням оригінального ТМЗ ОД 80 мг у складі антиангінальної терапії, проведення активного спостереження за пацієнтами протягом 3 місяців дало змогу зменшити частоту нападів стенокардії незалежно від її вихідного ФК, підвищити прихильність пацієнтів до лікування та їх функціональну активність.

Ключові слова: стабільна стенокардія, напади стенокардії, функціональний клас стенокардії, антиангінальне лікування, оптимізація лікування ішемічної хвороби серця, триметазидин, прихильність пацієнтів.

Проведення широкомасштабного дослідження в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та симптомами стенокардії в Україні було пов'язане з тим, що останнє подібне міжнародне дослідження із залученням України проводили близько 10 років тому і воно виявило суттєві розбіжності у характеристиці і лікуванні хворих у нашій країні і за кордоном [1]. Розвиток пандемії COVID-19 погіршив надання медичної допомоги хронічним хворим у всьому світі. Тому актуально й доцільно дослідити ефективність лікування пацієнтів зі стабільною ІХС під час пандемії, які зверталися по амбулаторну допомогу до кардіологів.

Відомо, що стабільна стенокардія є найпоширенішою формою ІХС, якою хворіє близько 3 млн українців та понад 100 млн пацієнтів у світі [2, 3]. Симптоми стенокардії можуть бути настільки вираженими, що значно погіршують якість життя пацієнта і, як наслідок, мають значне матеріальне навантаження. Доведено також, що наявність симптомів стенокардії із вираженою ішемією мають негативний вплив на прогноз пацієнтів з ІХС [4].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та ведення пацієнтів з хронічними коронарними синдромами

[5] та згідно з національними настановами з ведення пацієнтів з ІХС та стабільною стенокардією [6] загальні принципи лікування таких пацієнтів націлені на полегшення симптомів та покращання прогнозу шляхом застосування належних фармакологічних препаратів та втручань, контролю факторів ризику, зокрема модифікації способу життя. Оптимальна медикаментозна терапія – це лікування, що дає змогу успішно контролювати симптоми та попереджати ускладнення за умов максимально-го дотримання режиму лікування та з мінімальною кількістю небажаних явищ. І ця стратегія лікування має бути адаптованою до профілю кожного пацієнта.

На жаль, попри широкий спектр сучасних засобів, які дають можливість полегшити симптоми стенокардії, дослідження реальної клінічної практики свідчать про субоптимальне лікування стенокардії.

Одним із важливих факторів, які впливають на ефективність лікування, є низька прихильність до лікування і недотримання пацієнтом рекомендацій лікаря. Приблизно 50 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та/або факторами ризику погано дотримуються схем призначеного їм лікування. Прихильність до лікування є складним багатфакторним явищем. До того ж

існує зворотний зв'язок між кількістю прийомів ліків за добу і прихильністю до виконання рекомендацій з лікування. Отже, зменшення кількості прийомів ліків потенційно може покращити прихильність пацієнта до лікування та ефективність лікування загалом. Саме тому в реальній клінічній практиці, особливо під час пандемії COVID-19, було доцільно дослідити вплив триметазидину (ТМЗ) в лікарській формі прийому один раз на добу (ОД) з дозуванням 80 мг як додаткового чинника збільшення прихильності до лікування і його ефективності в пацієнтів з ІХС та стабільною стенокардією.

Мета дослідження GO-OD – в умовах реальної клінічної практики кардіолога визначити профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця і стабільною стенокардією та оцінити ефективність чинних клінічних підходів до лікування в Україні задля подальшої оптимізації лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження GO-OD – це 3-місячне, неінтервенційне, обсерваційне багатоцентрове проспективне дослідження, проведене в 147 центрах України в умовах реальної амбулаторної практики кардіологів. У дослідження залучено 1529 пацієнтів з ІХС та стабільною стенокардією, спостереження за якими тривало з 26 лютого 2021 р. до 30 серпня 2021 р. включно. Кожен лікар під час амбулаторних візитів залучав у середньому 10 послідовних пацієнтів і протягом мінімум 3 місяців проводив спостереження та лікування відповідно до національних та міжнародних рекомендацій. Дані збиралися під час першого візиту, через 2 тижні, через 1 та 3 місяці.

Критерієм залучення в дослідження була наявність в амбулаторній документації діагнозу «ІХС, стабільна стенокардія». В дослідження не залучали пацієнтів, які мали серцеву недостатність III–IV класів за NYHA, супутні важкі ураження нирок, печінки, які можуть вплинути на перебіг та клінічну картину стенокардії, симптоми паркінсонізму, онкозахворювання, хірургічне втручання менш як за 1 місяць до залучення в дослідження, вагітність, зловживання алкоголем чи наркотиками, тяжку чи неконтрольовану артеріальну гіпертензію (АГ) (артеріальний тиск (АТ) $\geq 180/110$ мм рт. ст.), декомпенсований цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), інсульт або інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі менше ніж за 6 місяців до залучення в дослідження.

Пацієнтам не проводили додаткові діагностичні або моніторингові процедури.

Під час візиту залучення всі пацієнти підписували інформовану згоду на участь у дослідженні. В індивідуальну реєстраційну форму вносили демографічні дані, описували фактори ризику і спосіб життя, сімейний анамнез та анамнез захворювання. Докладно описували скарги – наявність класичних нападів стенокардії або її еквівалентів, провокативні фактори. Фіксували кількість нападів стенокардії та кількість спожитих нітратів короткої дії (НКД) протягом останнього тижня, функціональний клас стенокардії згідно з класифікацією Канадського товариства кардіологів та серцевої недостатності за NYHA, останні доступні результати лабораторних та інструментальних обстежень. Лікар-дослідник вносив дані щодо поточного лікування зі слів пацієнта. Надалі пацієнтові пропонували за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) оцінити свою щоденну активність (від 0 до 10, де 10 балів – максимальне обмеження активності). Дотримання пацієнтом поточного режиму лікування проводили за опитувальником щодо прихильності до терапії Гіре [8].

Якщо пацієнт отримував на момент залучення в дослідження ТМЗ, деталізували дозування, плани щодо продовження терапії. Зручність та задоволеність застосуванням ТМЗ пацієнт оцінював за візуальною шкалою від 1 до 10. На всіх наступних візитах оцінювали клінічний статус із ретельним описом симптомів стенокардії, аналізували частоту нападів стенокардії, споживання НКД, корекцію медикаментозної терапії, прихильність до антиангінальних препаратів, а також загальну ефективність і переносимість комбінованої терапії із включенням ТМЗ 80 мг ОД. Пацієнт під час кожного візиту оцінював свою щоденну активність за ВАШ.

Під час останнього візиту фіксували результати додаткових обстежень, якщо такі були признані під час візиту із залучення в дослідження. Також лікар загалом оцінював терапію ТМЗ – ефективність та переносимість – за категоріями «дуже задоволений», «задоволений», «не дуже задоволений» та «зовсім незадоволений».

Дослідження проводили з дотриманням етичних норм: був отриманий позитивний висновок # 1–21 від 16.02.2021 Етичної комісії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

Таблиця 1

Вихідні характеристики пацієнтів щодо функціонального класу стенокардії, антропометричних даних, фізичної активності та сімейного анамнезу

Показник	Загальна популяція	Пацієнти зі стабільною стенокардією			p
		I ФК n=151 (10,5 %)	II ФК n=866 (60,1 %)	III ФК n=425 (29,4 %)	
Чоловіки, n (%)	820 (56,2)	74 (49,0)	471 (54,4)	262 (61,6)	0,009
Жінки, n (%)	639 (43,8)	77 (51,0)	395 (45,6)	163 (38,4)	
Вік, роки (M±CB) (жінки: (64,9±8,0) року чоловіки: (60,7±9,2) року)	62,54±8,95	61,88±8,82	62,61±9,08	62,68±8,59	0,794
ІМТ, кг/м ² (M±CB)	29,7 ±4,3	28,7±4,26	29,6±4,24	30,2±4,31	0,027
ІМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	613 (42,4)	53 (35,8)	358 (41,6)	195 (46,2)	
Окружність талії більша за норму (чоловіки ≥ 94 см, жінки ≥ 80 см), n (%)	972 (71,5)	94 (69,1)	581 (71,4)	289 (73,2)	0,636
Категорії відповідей пацієнтів щодо фізичної активності (%)					
Фізична активність мінімальна	6,2	6,0	6,0	6,4	<0,001
Незначна фізична активність, щонайменше 30 хв на тиждень (напр., ходьба в повільному або неквапливому темпі)	51,1	29,1	50,8	60,0	
Фізична активність середньої інтенсивності, щонайменше 30 хв на тиждень (напр., швидка ходьба, повільне катання на велосипеді, гра в теніс у парі)	42,7	64,9	43,2	33,6	
Оцінка пацієнтом обмеження щоденної активності через симптоми стенокардії (бали за візуальною аналоговою шкалою від 0 до 10 (значне обмеження))	5,9	4,9	5,7	6,7	0,005
Наявність у сімейному анамнезі у близьких родичів (%)					
Інсульту	25,8	23,2	25,3	27,8	0,468
ІМ	39,7	25,8	36,6	51,8	<0,001
Смерті батька до 55 років від кардіоваскулярних ускладнень	9,2	13,9	8,4	9,2	0,100
Смерті матері до 65 років від кардіоваскулярних ускладнень	7,2	3,3	8,0	7,1	0,123

ФК – функціональний клас; ІМТ – індекс маси тіла; ІМ – інфаркт міокарда.

про можливість проведення епідеміологічного дослідження згідно з протоколом IC4-06795-067-UKR.

Аналіз даних проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакету прикладних програм SPSS 13.0. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Вілка

за умов рівня значущості 0,01. Для порівняння підгруп за категоріальними змінними застосовували критерій χ^2 Пірсона або точний критерій Фішера залежно від виконання передумов аналізу [9]. Для порівняння підгруп за кількісними змінними використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ДА) і надалі застосували критерій множинних порівнянь Тьюкі [10].

Таблиця 2

Вихідні характеристики пацієнтів щодо перенесеного інфаркту міокарда, процедури реваскуляризації, супутніх патологій і станів

Показник	Загальна популяція, n (%)	Пацієнти зі стабільною стенокардією, n (%)			P
		I ФК	II ФК	III ФК	
ІМ	579 (39,7)	39 (25,8)	317 (36,6)	220 (51,8)	<0,001
Час, що минув від ІМ до залучення в дослідження:					0,220
Від 6 міс до 1 року, %	20,5	22,9	22,8	17,1	
1–2 роки, %	32,7	42,9	32,6	31,2	
3 роки і більше, %	46,8	34,3	44,6	51,8	
ЧКВ	422 (28,9)	35 (23,2)	240 (27,7)	145 (34,1)	0,014
АКШ	91 (6,2)	4 (2,6)	60 (6,9)	26 (6,1)	0,133
АТ ≥ 140/90 мм рт. ст.	987 (67,6)	92 (60,1)	589 (65,5)	294 (67,2)	0,025
АТ ≥ 130/80 мм рт. ст.	1236 (84,7)	117 (76,4)	729 (81,1)	376 (85,9)	
ГПМК/ТІА в анамнезі	100 (6,9)	92 (60,1)	589 (65,5)	294 (67,2)	0,275
ЦД2/переддіабет	344 (23,6)	18 (11,9)	203 (23,4)	120 (28,2)	<0,001
Курили у цей час, %	11,4	7,3	11,1	13,2	0,246
Курили раніше, %	38,0	39,7	39,7	34,1	
Ніколи не курили, %	50,0	53,0	48,6	52,2	

ІМ – інфаркт міокарда; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; АКШ – аортокоронарне втручання; АТ – артеріальний тиск; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ТІА – транзиторні ішемічні атаки; ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу.

РЕЗУЛЬТАТИ

З 1529 залучених у дослідження пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією 70 пацієнтів були вилучені з аналізу через невідповідність критеріям залучення. Більшість пацієнтів (56,2 %) були особами чоловічої статі, мали II функціональний клас (ФК) стенокардії (61,0 %), а середній вік пацієнтів становив 62,5 року, жінки були старші за чоловіків – відповідно (65,0±8,0) та (60,70±9,22) року (p<0,05). Стенокардію високих функціональних класів частіше реєстрували в чоловіків, ніж у жінок, а також за наявності надмірної маси тіла і ожиріння. Вихідні характеристики загальної популяції представлені в *табл. 1*.

Більшість пацієнтів (57,3 %) мали недостатню (відсутня або незначна) фізичну активність і вона залежала від ступеня важкості ФК стенокардії. У пацієнтів I ФК частота фізичної активності середньої інтенсивності становила 64,9 %, у пацієнтів II і III ФК – відповідно 43,2 і 33,6 % (p<0,05). У чверті (25,8 %) пацієнтів був обтяжений сімейний анамнез щодо інсульту, але його частота в пацієнтів

різних ФК стенокардії була зівставною, частота ж перенесеного ІМ у батьків (59,7 %) прогресивно збільшувалася в обстежених пацієнтів залежно від важкості стенокардії (від 25,8 до 36,6 % і 51,8 % відповідно для I, II і III ФК, p<0,05). За даними сімейного анамнезу частота передчасної смерті від кардіоваскулярних захворювань матері (у віці до 65 років) і батька (у віці до 55 років) були не високими (7,2 та 9,2 % відповідно).

Середня тривалість ІХС становила (6,55±6,15) року (5,9 року в пацієнтів з I ФК стенокардії, 6,4 року – II ФК, 7,2 року – III ФК). Серед них у 171 (11,8 %) пацієнта ІХС було діагностовано менше ніж рік тому, у 731 (50,5 %) пацієнта – від 1 до 5 років, у 296 (20,5 %) пацієнтів – від 6 до 10 років, у 249 (17,2 %) пацієнтів – 11 і більше років. Відтак у більшості пацієнтів (62,3 %) тривалість ІХС була від 1 до 5 років, коли частота атеротромботичних ускладнень найвища.

Серед пацієнтів, залучених у дослідження, 39,7 % перенесли ІМ, крім того, у пацієнтів з III ФК стенокардії частка таких пацієнтів сягала 51,8 %. Більшість залучених у дослідження пацієнтів

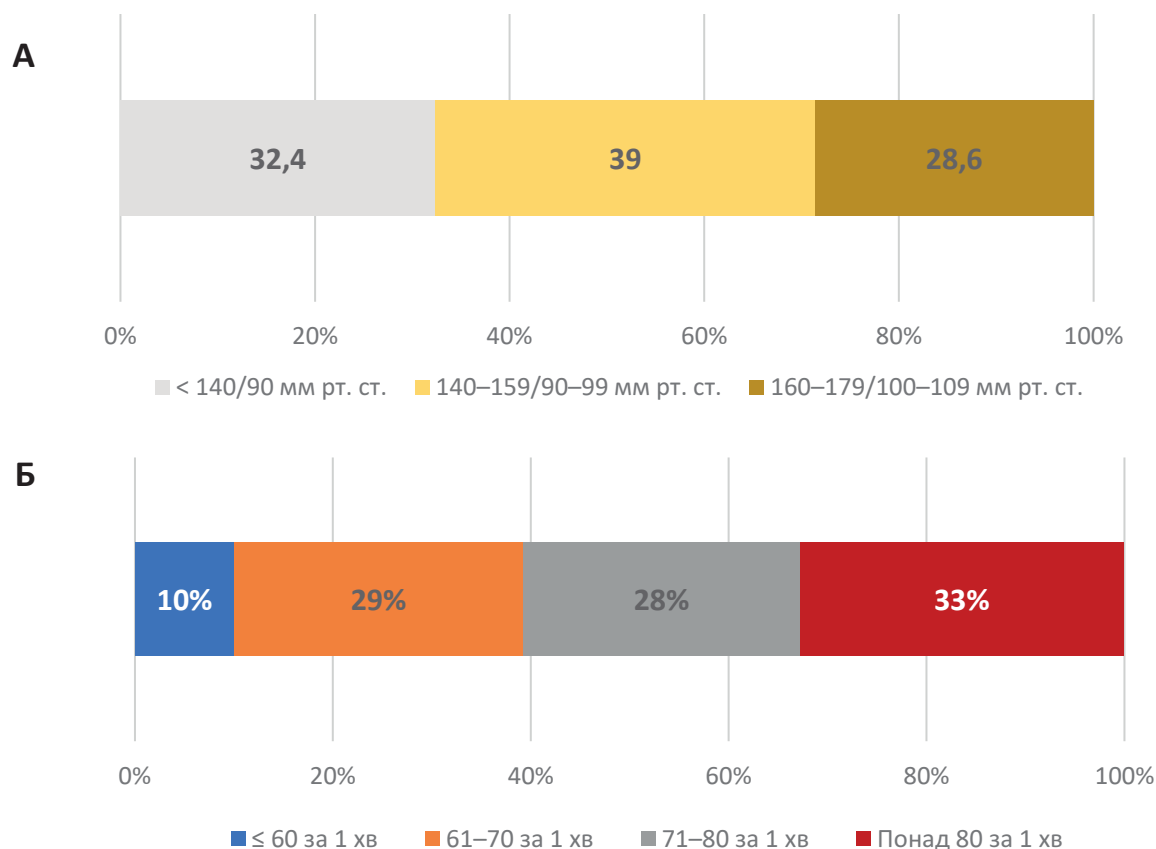


Рис. 1. Розподіл пацієнтів залежно від артеріального тиску (А) та частоти скорочень серця (Б).

(79,5 %) мали давність перенесеного ІМ від 1 року і більше (табл. 2). До того ж у 20,5 % пацієнтів ІМ був за 6–12 місяців до залучення і зіставною частотою реєстрації при всіх ФК стенокардії.

Частота ревазуляризації міокарда становила 35,1 %, переважно за рахунок пацієнтів під час гострого ІМ (у 58,0 %). Проведення аортокоронарного шунтування реєстрували у 6,2 % пацієнтів зі стабільною ІХС, більшість яких мали ІІ ФК стенокардії. На жаль, дані про особливості анатомії коронарних судин у цих пацієнтів були недоступні.

Досить невелика кількість пацієнтів мали гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі (6,9 %), хронічні обструктивні ураження легень (3,6 %), хронічну хворобу нирок (2,1 %). ЦД2 та переддіабет мали 23,6 % обстежених.

Такий традиційний фактор ризику розвитку і прогресування серцево-судинних хвороб, як куріння реєстрували у 50 % пацієнтів, водночас активними курцями були лише 11,4 %, а 38,6 % кинули курити в різні терміни після встановлення діагнозу ІХС.

Контроль гемодинамічних показників під час візиту залучення у досліджуваній популяції був

такий: у 32,4 % осіб АТ < 140/90 мм рт. ст., в середньому АТ становив 142,2/85,4 мм рт. ст., середня частота скорочень серця (ЧСС) дорівнювала 74,3 за 1 хв, при цьому приблизно кожний третій пацієнт мав ЧСС \geq 80 за 1 хв. Розподіл пацієнтів залежно від АТ та ЧСС наведені на рис. 1.

Класичні симптоми стенокардії мали 68 % пацієнтів, водночас як еквівалент стенокардії у 74 % пацієнтів реєстрували задишку. У пацієнтів кількість нападів стенокардії за тиждень у середньому становила 5,86, вони провокувалися фізичним навантаженням (95,9 %) та емоційним стресом (65 %). Середня кількість таблеток або впорскувань спрею НКД за тиждень становила 4,24.

Вихідна терапія містила статини (78 %), антитромбоцитарні засоби (89 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) (54,5 %), β -адреноблокатори (80 %), блокатори кальцієвих каналів (35 %), нітрати тривалої дії (18,6 %), ТМЗ (34,5 %) та інші засоби (табл. 3).

Окремий аналіз призначення саме антиангінальних препаратів (без урахування ТМЗ) свідчив, що їх кількість залежала від тривалості захворювання і була максимальною в пацієнтів з діагнозом

Таблиця 3

Терапія на момент залучення в дослідження та наприкінці спостереження

Група засобів	Загальна популяція				p порівняно з вихідними даними
	Вихідні дані, візит 1		Через 3 міс, візит 4		
	n	%	n	%	
Антитромбоцитарні засоби	1296	89	1370	94	
Оральні антикоагулянти	30	2,1	39	2,7	
Статини	1140	78,1	1400	96,7	p<0,001
ІАПФ	795	54,5	883	61	
Блокатори рецепторів ангіотензину II	309	21,2	312	21,5	
Бета-адреноблокатори	1166	79,9	1297	89,6	p<0,001
Антагоністи кальцію	513	35,2	618	42,7	p<0,001
Нітрати тривалої дії	271	18,6	168	11,6	p<0,001
Триметазидин	503	34,5	1447	99	p<0,001
Ранолазин	15	1,0	16	1,1	
Івабрадин	63	4,3	132	9,1	p<0,001
Молсидомін	306	20,9	194	13,4	p<0,001
Діуретики	555	38,0	558	38,5	
Інші антигіпертензивні засоби	5	0,3	18	1,2	
Антиаритмічні засоби	22	1,5	22	1,5	
Пероральні протидіабетичні засоби	166	11,4	165	11,4	

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

ІХС понад 10 років порівняно з пацієнтами з меншою тривалістю ІХС (кількість антиангінальних препаратів ($M \pm CV$) у пацієнтів із тривалістю ІХС менш як рік: $1,39 \pm 0,88$; 1–5 років: $1,59 \pm 0,83$ ($p < 0,001$ порівняно з групою пацієнтів із тривалістю ІХС менш як рік), 6–10 років: $1,69 \pm 0,91$ ($p < 0,001$ порівняно з групою пацієнтів із тривалістю ІХС 1–5 років); понад 10 років: $1,82 \pm 0,85$ ($p < 0,001$ порівняно з групою пацієнтів з тривалістю ІХС 6–10 років).

Дані реєстру свідчили, що під час спостереження і корекції терапії (табл. 3) пацієнти стали частіше і у вищих дозах приймати статини, ІАПФ, β -адреноблокатори, ТМЗ, івабрадин, що свідчить про покращання проведення базисної фармакотерапії. ТМЗ 80 мг тривалої дії був призначений більшості (99 %) пацієнтів у дослідженні. Крім того, зменшився відсоток пацієнтів, які отримували нітрати тривалої дії та молсидомін, а також був здійснений перехід на більш потужні і рекомендовані статини (аторвастатин і розувастатин). Проте практично нікому з пацієнтів не

була призначена комбінована ліпідознижувальна терапія (езетиміб).

Вищезазначена корекція терапії асоціювалася зі збільшенням клінічної ефективності лікування незалежно від профілю пацієнта, визначеного ФК стенокардії. Лікарі спостерігали значне ($p < 0,001$) зниження частоти нападів стенокардії. Так, через 3 місяці спостереження їх кількість зменшувалася з $5,8 \pm 4,7$ до $1,6 \pm 2,0$ на тиждень, а потреба у використанні НКД – з $4,2 \pm 4,3$ до $0,8 \pm 1,6$ таблетки / впоркування спрею нітроглицерину на тиждень (рис. 2).

Спостерігали таку динаміку гемодинамічних показників: АТ зменшився з $(142,2 \pm 16,1) / (85,4 \pm 9,6)$ мм рт. ст. під час візиту 1 до $(125,5 \pm 8,6) / (76,9 \pm 6,3)$ мм рт. ст. через 3 місяці під час візиту 4; ЧСС – з $74,3 \pm 10,2$ до $66,3 \pm 5,9$ за 1 хв відповідно.

Крім того, покращився функціональний стан пацієнтів: кількість пацієнтів з I ФК збільшилася з 10 % до 48 % через 3 місяці, а кількість пацієнтів з III ФК зменшилася з 29 % під час візиту 1 до 6 % наприкінці спостереження (рис. 3).

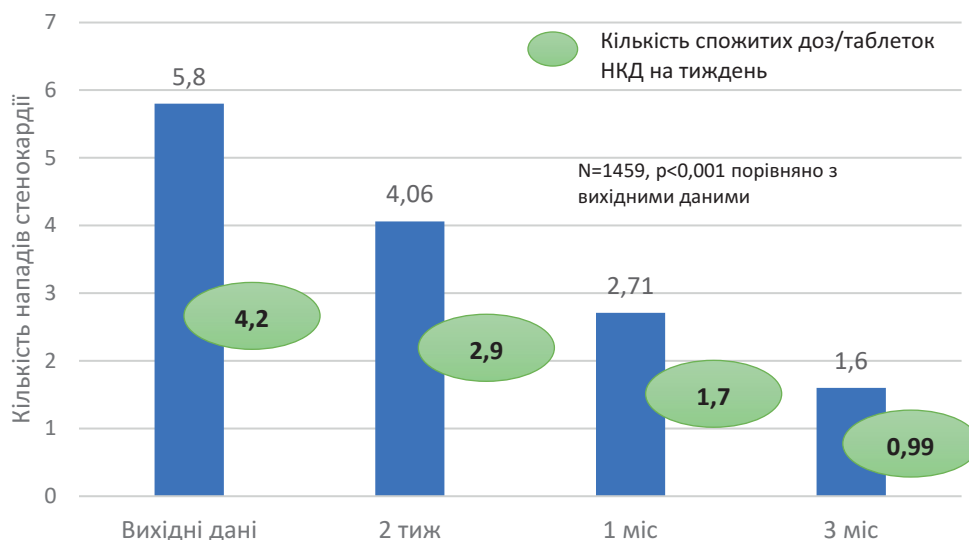


Рис. 2. Динаміка нападів стенокардії та споживання нітратів короткої дії.

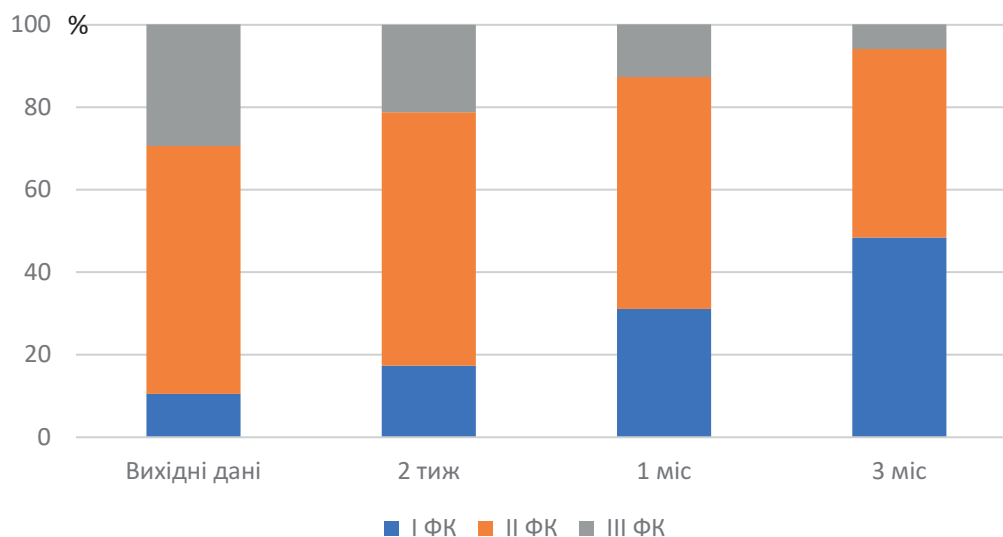


Рис. 3. Динаміка функціонального класу стенокардії на тлі спостереження.

Таке клінічне покращання за даними самооцінки пацієнтами обмежень своєї щоденної активності через симптоми стенокардії, асоціювалося з розширенням щоденної фізичної активності, незалежно від ФК стенокардії (табл. 4).

Прихильність до медикаментозного лікування через 3 місяці спостереження значно покращилася: про високу прихильність повідомляли 49 % пацієнтів (18 % на початку), про низьку прихильність – 12 % (52 % на початку) (табл. 5).

Покращання прихильності до призначеної терапії загалом, можливо, асоціювалося також з високою частотою призначень ТМЗ ОД 80 мг (ТМЗ ОД 80 мг тривалої дії був призначений 99 % пацієн-

тів), який потребує однократного прийому на день. Пацієнти відзначали високий рівень задоволеності терапією ТМЗ ОД 80 мг, яка через 3 місяці спостереження становила 9,5 бала за шкалою самооцінювання.

Загалом лікування добре переносили більшість пацієнтів. Аналіз переносимості охоплював усіх пацієнтів, які отримували оригінальний ТМЗ або інші препарати. Під час періоду нетривалого спостереження протягом 3 місяців не було зареєстровано серйозних небажаних явищ. Лише п'ять несерйозних побічних реакцій були зареєстровані у трьох пацієнтів (0,20 %), вони були пов'язані або ймовірно були пов'язані із застосуванням оригі-

Таблиця 4

Динаміка самооцінки пацієнта стосовно обмеження його щоденної активності

Показник	Візит	Загальна популяція	Пацієнти зі стабільною стенокардією		
			I ФК	II ФК	III ФК
Самооцінка пацієнта - наскільки його/її симптоми стенокардії обмежують його/її щоденну активність, бали (середній)	1	5,9	4,93	5,68	6,7
	2	4,7	3,85	4,53	5,36
	3	3,56	2,53	3,49	4,1
	4	2,43	1,62	2,37	2,85

ФК – функціональний клас.

Таблиця 5

Динаміка прихильності пацієнтів до лікування

Прихильність до лікування	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Візит 4*
	%	%	%	%
Низька	52,3	23,7	14,8	12,7
Середня	28,9	41,0	43,2	38,1
Висока	18,8	35,3	42,0	49,2

* $p < 0,001$ порівняно з першим візитом, отримано в результаті порівняння підгруп за допомогою критерію χ^2 Пірсона.

нального ТМЗ (Серв'є, Франція). Серед них були головний біль, біль в епігастрії, важкість в епігастрії, відчуття жару у верхній частині тулуба і обличчі. Один випадок (0,07 %) побічної/небажаної реакції був зареєстрований у пацієнта, він виник після прийому оригінальної комбінації з фіксованою дозою периндоприлу/індапаміду/амлодипіну (Серв'є, Франція) – сухий подразнювальний кашель. Усі побічні реакції минули без наслідків для пацієнтів. Жоден із пацієнтів не повідомляв про симптоми паркінсонізму або інші рухові розлади. В рамках дослідження GO-OD також були зареєстровані випадки «особливої ситуації» за класифікацією фармаконагляду України (нерегулярний прийом ліків) без небажаних явищ, пов'язаних з оригінальним ТМЗ та іншими препаратами.

ДИСКУСІЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Заплановане і проведене під час пандемії COVID-19 дослідження GO-OD стосується оцінки пацієнтів з ІХС, які мали напади стенокардії, це і спонукало їх у цей непростий час звертатися до лікарів. Саме ця категорія хворих певною мірою здатна характеризувати особливості перебігу

захворювання, адекватність та ефективність лікування пацієнтів на тлі обмеженого доступу до медичної допомоги та, особливо, інвазивних втручань. Зрозуміло, що внаслідок певних причин під час пандемії в усіх регіонах України якість надання допомоги при всіх хворобах не була оптимальною, тому практичне значення може мати позитивний досвід ведення пацієнтів з ІХС під час активного спостереження за ними. На жаль, в Україні немає самостійного реєстру пацієнтів з ІХС, але ми можемо порівняти деякі характеристики хворих 2021 року з тими, що були отримані з попереднього міжнародного реєстру CLARIFY [1]. Близько 10 років тому в ньому був проведений дуже ретельний аналіз даних у 777 пацієнтів з ІХС, тому порівняння популяції пацієнтів у період пандемії і без неї може бути актуальним для оптимізації лікування пацієнтів з ІХС під час майбутніх вірусно-респіраторних епідемій, а також інших об'єктивних факторів, що обмежують повноцінне надання медичної допомоги.

Перше, на що звернули увагу, порівнюючи два дослідження, це старший вік пацієнтів 2021 року (62,5 року і 57,8 року) через більшу кількість жінок старшого віку (43,8 % і 19,6 %). Тому очікувано, що деякі показники будуть відрізнятися. При цьому було відзначено, що важка стенокардія за оцінкою

ФК у жінок траплялася рідше, що можна пояснити меншою обструкцією коронарних артерій і більшою роллю дисфункції мікроциркуляції у розвитку ішемії міокарда. Проте різниця за статтю між групами пацієнтів не вплинула на частоту реєстрації активного куріння – 11,4 % у сучасній вибірці пацієнтів з ІХС і стенокардією та 13,5 % у групі реєстру CLARIFY. До того ж 40 % осіб курили в минулому. Частка пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом була однаковою (39,7 % та 40,9 % відповідно), індекс маси тіла також не відрізнявся (29,7 та 29,1 кг/м²). Тоді як ЦД2 частіше траплявся у популяції хворих під час пандемії (23,6 % та 18,0 % відповідно) внаслідок збільшення кількості жінок старших вікових груп.

Особливістю пацієнтів з ІХС у теперішньому дослідженні було те, що в них суттєво рідше реєстрували ІМ в анамнезі (39,7 % проти 80,9 %) при зіставній частоті важкої стенокардії III ФК (29,2 % проти 36,0 %). Також в обох дослідженнях була подібною частота інтервенційних втручань (28,6 % проти 36,0 %), тоді як зменшилася частота аортокоронарного шунтування (6,2 % проти 15,0 %). Такі результати можуть свідчити про покращання якості ведення пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією внаслідок оптимальної фармакологічної терапії в поєднанні з інвазивними втручаннями насамперед у пацієнтів з ІМ в анамнезі протягом часу, що минув між двома дослідженнями.

Фармакотерапія в пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією залишається провідним методом лікування та потребує за результатами нашого дослідження подальшої оптимізації. Треба зважати, що на якість лікування вплинули обставини, пов'язані з епідемією COVID-19, які дещо обмежили надання повного обсягу рекомендованої медичної допомоги, зокрема і в організацію режиму спостереження за пацієнтами для адекватної корекції доз призначених антиангінальних препаратів та контролю за прихильністю до лікарських призначень. За таких умов саме контроль за дотриманням пацієнтом режиму лікування, використання фіксованих комбінацій та препаратів тривалої дії з одноразовим прийомом на добу можуть стати інструментом підвищення ефективності комплексної терапії ІХС, стабільної стенокардії. Патогенетичним підґрунтям підвищення ефективності фармакотерапії таких пацієнтів є комбінування антиішемічних препаратів із впливом на різні ланки патогенезу, – покращання кровоплину в коронарних артеріях і антиішемічний вплив на рівні кардіоміоцита [12]. Розглядаючи кардіоміо-

цит як ціль антиішемічної терапії [13], можна більш ефективно впливати на всі потенційні патологічні процеси, які призводять до розвитку та прогресування ішемії. Додавання ТМЗ до комплексної терапії пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією підвищує толерантність клітин міокарда до ішемії шляхом інгібування мітохондріальної 3-кетоацил-КоА-тіолази і, як наслідок, збільшує метаболізм глюкози. Водночас ТМЗ спрямовує піруват у мітохондрії, що приводить до меншого виділення протонів і молочної кислоти з ішемізованого міокарда та більшого анаеробного вироблення АТФ з цитозолу. Наслідками цих ефектів є зменшення вільного окиснення жирних кислот і збільшення утилізації глюкози ішемізованим міокардом [14]. Лікування ТМЗ протягом 3 місяців підвищує рівень високоенергетичних фосфатів у міокарді на 33 % [15], забезпечуючи стійкий антиангінальний ефект у пацієнтів з хронічною ішемією як при монотерапії, так і в складі комбінованого лікування з блокаторами кальцієвих каналів або β-адреноблокаторами [16–18]. Це обґрунтовує призначення ТМЗ як базового компонента комплексної антиішемічної терапії стабільної стенокардії. Ефективний контроль кровоплину в коронарних артеріях в поєднанні з антиішемічною дією ТМЗ на рівні кардіоміоциту без сумніву надає реальні переваги в контролі симптомів стенокардії, підтверджені в нашому дослідженні.

Відповідно до сучасних рекомендацій обов'язковим компонентом ефективного ведення пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією є корекція всіх наявних факторів ризику та супутніх патологічних станів. Однак, за результатами нашого дослідження, у більшості (67,6 %) пацієнтів реєстрували нецільові рівні АТ та ЧСС, яка перебільшувала рекомендовані 70 за 1 хв (61 %). Також не відповідав цільовому [6] рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності, який під час візиту залучення становив у середньому (3,1±1,18) ммоль/л. Відсутність контролю цих факторів ризику зумовлювало в пацієнтів у дослідженні високу кількість нападів стенокардії – у середньому 5,8 на тиждень, а в пацієнтів з III ФК – навіть 7,9.

За протоколом лікар-дослідник мав можливість вносити відповідну до клінічних показань корекцію в терапію пацієнта за правилами поточної практики під час кожного подальшого візиту. Така корекція терапії протягом періоду спостереження асоціювалася зі збільшенням клінічної ефективності лікування незалежно від профілю пацієнта та визначеного ФК стенокардії. Лікарі-

дослідники відзначали безпечність лікування і покращання функціонального статусу пацієнта. Паралельно з цим покращувалися самооцінка пацієнтом свого стану і рівень задоволення від отриманої терапії. Наявність у комплексній терапії оригінального препарату ТМЗ ОД 80 мг також сприяло підвищенню прихильності до лікування через добру переносимість та покращання контролю симптомів стенокардії.

Отже, результати дослідження надають дані про особливості перебігу ІХС, стабільної стенокардії в амбулаторних пацієнтів, якість ведення таких пацієнтів в умовах поточної амбулаторної практики лікаря-кардіолога. Отримані дані про необхідність підвищення прихильності як лікарів, так і пацієнтів до рекомендованої комплексної терапії ІХС, стабільної стенокардії, зокрема до рекомендацій щодо корекції способу життя та постійного ефективного контролю супутніх станів. Це має значення особливо в умовах, які обмежують можливості реалізації рекомендованої фармакоінвазивної стратегії лікування пацієнтів з ІХС, наприклад, в умовах пандемій респіраторно-вірусних хвороб.

ОБМЕЖЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наведене дослідження є обсерваційним і національним зрізом (сурвеєм) клінічної ситуації в Україні, ускладненої пандемією COVID-19, що внесла негативні корективи в якість ведення пацієнтів з ІХС. Протокол дослідження не містив питань стосовно перенесеного інфекційного захворювання, наявність якого могла також вплинути на перебіг ІХС.

Ретельний аналіз корекції поточної терапії з урахуванням зміни доз препаратів окремо не виконувався.

ВИСНОВКИ

1. У дослідження були залучені пацієнти переважно середнього віку, більшість (62,3 %) з яких мали тривалість діагнозу ішемічної хвороби серця від 1 до 5 років, коли частота атеротромботичних

ускладнень найвища. Більше ніж третина пацієнтів на момент залучення в дослідження мали в анамнезі перенесений інфаркт міокарда.

2. У пацієнтів у дослідженні частіше реєстрували еквіваленти стенокардії, зокрема задишку (74 %), разом з тим 68 % пацієнтів мали типові симптоми стенокардії.

3. Вихідна терапія пацієнтів у дослідженні за переліком відповідає чинним рекомендаціям, але з недостатньою частотою призначення статинів (78 %) та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (54,5 %).

4. Загалом ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією в поточній амбулаторній практиці лікаря кардіолога, яка ускладнилася пандемією COVID-19, було недостатньо ефективним, що зумовило високу частоту нападів стенокардії – майже 6 на тиждень, та значне обмеження щоденної активності через симптоми стенокардії.

5. Вагомими недоліками ведення амбулаторних пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією є недостатня корекція таких впливових факторів ризику, як артеріальна гіпертензія, частота скорочень серця, дисліпідемія, та факторів ризику, асоційованих зі способом життя (надмірна маса тіла та ожиріння, низький рівень фізичної активності).

6. Пацієнти в дослідженні отримували в середньому 2 і більше антиангінальних препарати, але така терапія не була оптимальною щодо контролю симптомів стенокардії, недостатньою також була частота процедур коронарної ревазуляризації, більшою мірою виконувалась під час гострого інфаркту міокарда (58,0 %).

7. Оптимізація медикаментозної терапії як перший крок корекції стану пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стенокардією відповідно до всіх сучасних рекомендацій із включенням оригінального триметазидину 80 мг один раз на добу, проведення активного спостереження за пацієнтами протягом 3 місяців дали змогу зменшити частоту нападів стенокардії незалежно від її вихідного функціонального класу, підвищити прихильність пацієнтів до лікування та їх функціональну активність.

Дослідження проведено за підтримки ТОВ «Серв'є Україна».

Участь авторів: концепція і проект дослідження, аналіз результатів – О.П.; статистичне опрацювання даних – Бабіч П.М.; написання статті – О.П., О.К., С.Т., М.К.

Щиро вдячні всім учасникам дослідження: Київ: Огороднійчук А.С., Підобід М.Д., Комінко О.В., Кітарева В.І., Пророченко І.В., Овсяннік І.В., Яновська К.О., Чевжик К.О., Яценко А.М., Рудь В.М., Перевертнюк Н.М., Самбір О.В., Лукашенко І.О., Тігай Т.Л., Волкова Н.І., Вітренко С.Г., Скуратович О.А., Барчіна І.В., Трубіна С.Ю., Ціва Т.А., Шаніна С.І., Чернописька З.Б., Носова Н.М., Юрченко Н.Е.; Бровари: Юрченко Л.В.; Біла Церква: Яремчук М.Л.; Вінниця: Токарчук Ю.В., Присяжнюк А.В., Душкевич М.Т., Вознюк А.Ю., Осипенко І.П., Малачевська А.І.; Бердичів: Лозінський С.Ф.; Житомир: Гуз Н.Л., Німець О.В.; Умань: Ольховецький В.М.; Черкаси: Кулик А.В., Зінченко О.М.; Рокитне: Мітлицька І.С.; Буча: Лук'яничук Т.В.; Ірпінь: Антонівська Н.В.; Чернігів: Грищенко Л.В., Онищук О.І.; Дніпро: Титаренко В.О., Биковська Л.Ю., Златкіна О.О., Жилюк Н.Ю., Бабієнко О.А., Мірошниченко Г.О., Українець О.П., Соколовська В.М., Коцаба Н.В., Крамаренко В.В., Ткаленко О.М., Пономарьова О.В., Фролікова В.М., Петулько О.М.; Кривий Ріг: Магденко Н.М., Рудік Л.С., Курбет Н.В., Мальцев С.В.; Запоріжжя: Шльонський Б.А., Милославська Ю.О., Величко К.В., Давиденко В.В., Комарова-Лазько О.В., Малихіна І.Ю., Скрипник Л.В., Надєїна Н.В., Пумпинець Л.Г., Назарова І.Л., Войтюк Ю.О., Гура Ю.В., Біла Г.В.; Полтава: Андреєва Л.М., Роєнко О.М., Дацун І.Г.; Миргород: Василенко Л.О.; Горишні Плавні: Лантратова О.Г.; Гадяч: Кулик Н.М.; Кременчук: Стебельська М.М.; Харків: Бережна Т.П., Батанова І.В., Масандіка Н.А., Мухортов С.М., Молотягіна С.П., Гриненко К.В., Скобелева О.О., Старіченко В.О., Корчагіна Д.А., Веселова Г.С., Аветісянц І.В., Макаренко Л.Я., Залізник О.В., Литвиненко О.А., Білоус Н.М., Бондаренко Т.І., Мірошник Т.Д., Магдаліц Т.І., Шевченко Т.І., Іваненко О.М.; Суми: Герасимець В.О., Губар А.О., Ярова О.Д.; Херсон: Кутувий В.І., Спіріна О.І., Карпенко Л.Д.; Миколаїв: Поліщук І.В., Бовкунова І.О.; Одеса: Лісова Н.Є., Риспаєв У.Д., Кундельська О.В., Столярова Н.М., Стах О.М., Корнієнко Г.С., Пламеневська С.А., Снісаренко Т.Ю., Тетенко Н.М., Байдан І.С.; Львів: Халавка Г.І., Чушак С.С., Коростиль Л.В., Гарцула Н.Т., Власюк Ж.Г., Пірко І.А., Яніцька Г.З., Гуцул О.І.; Хмельницький: Бонар О.О., Козак І.М., Д'якова І.Г., Петрова І.М., Прилепа О.О., Яржемська І.Л.; Рівне: Самусенко О.О., Підлісна В.С.; Мостиська: Фартух М.І.; Пустомити: Черемісіна І.А.; Івано-Франківськ: Панчук Л.М., Саюк М.В.; Коломия: Цимбалюк У.Б.; Іршава: Ізай Д.В.; Виноградів: Цуцуп Ю.Т.; Тячів: Шурдюк (Ганко) Н.О.; Ужгород: Цьока А.В.; Червоноград: Ярицька І.Ю.; Жовква: Шняк І.Ю.; Калуш: Андрусів М.В.

Література

- Lutai MI, Parkhomenko AN, Lysenko AF, Golikova IP, Steg PhG, Greenlaw N, Ford I. [International Registry CLARIFY of patients with stable coronary artery disease in Ukraine: features, problems and prospects]. Ukr J Cardiol. 2013;3:13-21. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2013_3_3. Ukrainian.
- Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Fugar S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2023 Feb 21;147(8):e93-e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>.
- Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. Za red.: Kovalenka VM, Lutai MI, Sirenka YuM, Sychova OS. 6 vyd., pererobl. i dopovn. Kyiv: Chetverta khvyliia, 2023. 384 s. Ukrainian.
- Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif J-C, Ferrari R, Al-Zaibag M, Dorian P, Dayi Hu, Shalnova S, Sokn FJ, Ford I, Fox KM; for the Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. Data From the International Observational CLARIFY Registry. JAMA Intern Med. 2014;174(10):1651-9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3773>.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- MOZ Ukrainy, Derzhavne pidpriemstvo «DETs MOZ UKRAINY». Haluzevi standarty ta klinichni nastanovy [Internet]. DU «NNTs «Instytut kardiologii, klinichnoi ta reheneryvnoi medytsyny im. M.D. Strazheska» NAMN Ukrainy», Natsionalnyi universytet okhorony zdorovia Ukrainy im. P.L. Shupyka, Natsionalnyi instytut sertsevo-sudynnoi khirurgii im. M.M. Amosova NAMN Ukrainy, Asotsiatsiia kardiologiv Ukrainy, 2021. Stabilna ishemichna khvoroba sertsia. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/stabilna-ishemichna-khvoroba-serczya/>.

7. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical Consequences. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2940-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi295>.
8. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G, Silhol F, Hanon O. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001 Aug;94(8):839-42. PMID: 11575214
9. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley; 1981. ISBN 0-471-26370-2.
10. Conover WJ, Iman RL. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. *American Statistician*; 1981. pp. 35, 124-129.
11. Sokolov MYu, Danylchuk IV, Besh DI, Klantsa AI, Kolesnyk VO, Rafalyuk OI, Salo VM, Salo SV, Sorokhtey LV, Furkalo SM. Registry of Percutaneous Coronary Interventions: Changes over Recent Years (2010–2022). *Ukr J Cardiol*. 2024;31(1):7-33. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.733>.
12. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Feb;15(2):120-32. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131>.
13. Marzilli M, Merz CN, Boden WE, Bonow RO, Capozza PG, Chilian WM, DeMaria AN, Guarini G, Huqi A, Morrone D, Patel MR, Weintraub WS. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 11;60(11):951-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.082>.
14. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*. 2000 Mar 17;86(5):580-8. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.5.580>.
15. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, Esposito A, Palloshi A, Lattuada G, Scifo P, Calori G, Del Maschio A, Margonato A. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):942-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi816>.
16. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs*. 1999 Jul;58(1):143-57. <https://doi.org/10.2165/00003495-199958010-00016>.
17. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol*. 1994 Mar;37(3):279-88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x>.
18. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 20;177(3):780-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>.

Characteristics of patients with CAD and stable angina in Ukraine, assessment of treatment approaches according to the multicenter GO-OD study

O.M. Parkhomenko¹, S.A. Tykhonova², O.A. Koval³, M.Yu. Kolesnyk⁴

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

² Odesa National Medical University of Healthcare Ministry of Ukraine, Odesa, Ukraine

³ Dnipro State Medical University of Healthcare Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine

⁴ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Treatment of coronary artery disease (CAD) and stable angina, includes lifestyle modification, pharmacological therapy and invasive interventions to achieve stabilization or regression of the disease. Knowledge of the current situation regarding the use of pharmacological therapy and evaluation of its effectiveness is necessary for further management optimization. Trimetazidine (TMZ) has previously been shown to reduce angina symptoms and increase exercise tolerance in patients with CAD and stable angina and may be among an option for optimizing antianginal treatment. However, the effectiveness of long-term treatment depends on patient adherence, so the use of TMZ once daily (OD) at a dose of 80 mg may improve satisfaction and adherence in patients with CAD and stable angina.

Methods. The GO-OD study is a 3-month, non-interventional, observational, multicenter prospective study conducted in Ukraine in a real-world outpatient cardiology practice during February – August 2021. Physicians were instructed to continue monitoring and treating patients in accordance with usual practice and international guidelines. No additional diagnostic or monitoring procedures were performed. Clinical, instrumental and laboratory data, frequency of angina attacks, consumption of short-acting nitrates (SAN), adherence to antianginal drugs, as well as the overall efficacy, tolerability of TMZ OD 80 mg in real-world clinical practice were analyzed. The observation includes regular assessment of patients' clinical status, treatment optimization and its effectiveness at follow up visits.

Results. The study included 1529 patients (mean age 62.5 years, 56 % men). In the absence of adequate control of risk factors, pharmacological control of symptoms, and limited use of interventional and surgical treatments, the frequency of angina episodes was high, most patients had a pronounced angina functional class according to the Canadian Society of Cardiology classification (10.5 % – CCS I, 60.1 % – CCS II, 29.5 % – CCS III). Thus, the average number of angina attacks per week in CCS I was 3.7, in CCS II – 5.2, and in CCS III – 7, 97 attacks. In addition to the severity of symptoms,

the following pattern was observed: the higher the angina class, the more risk factors and comorbidities patients had. After 3 months of follow-up due to optimization of therapy, there was a significant ($p < 0.001$) decrease in the frequency of angina attacks – from $(5.8 \pm 4.7$ to $1.6 \pm 2.0)$ /week, and the use of SAN – from $(4.2 \pm 4.3$ to $0.8 \pm 1.6)$ /week. At the same time, in 3 months the % of patients with CCS II and III significantly decreased, while the % of patients with CCS I increased (48.4 % – CCS I, 45.7 % – CCS II, 6 % – CCS III). Adherence to medication was improved: 49 % of patients reported high adherence (vs. 18 % at baseline) and 12 % – low adherence (vs. 52 % at baseline). After 3 months of follow-up most of doctors rated the overall tolerability and effectiveness of the therapy as «very satisfied». Patients' satisfaction with TMZ OD 80 mg therapy after 3 months of follow-up was 9.5 points [on a scale of 1 to 10 (very satisfied)]. Patients' assessment of daily physical activity increased significantly: 2.42 versus 5.89 points at baseline (on a scale of 1 to 10 (severe limitation)).

Conclusions. In general, the management of outpatients with CAD and stable angina in the current cardiologists' practice, which was complicated by the COVID-19 pandemic, was not effective enough, resulting in a high frequency of angina attacks – almost 6 per week, and a significant limitation of daily activity due to angina symptoms.

Significant deficiency in the management of studied population was insufficient correction of such important risk factors as hypertension, heart rate, dyslipidemia, and lifestyle-related risk factors (overweight and obesity, low level of physical activity).

The baseline therapy of patients in the study was in line with current guidelines, but with an insufficient frequency of statin prescription (78 %) and ACE inhibitors (54.5 %); antianginal treatment with an average of 2 or more antianginal drugs was not optimal for controlling angina symptoms, and the frequency of coronary revascularization procedures was also insufficient, mostly during acute MI (58.0 %).

Optimization of drug therapy as the first step in correcting the condition of patients with CAD and stable angina in accordance with all current recommendations with the inclusion of the original trimetazidine OD 80 mg once daily among antianginal drugs, as well as active monitoring of patients for 3 months allowed to reduce the frequency of angina attacks regardless of its initial FC, increase patient adherence to treatment and their functional activity.

Key words: stable angina, angina attacks, CCS class, antianginal treatment, CAD management optimization, trimetazidine, patients' adherence.

UDK 616.127-005.8:616.8:341.3.018

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.2.2131>

Comparative analysis of subclinical anxiety-depressive syndrome in STEMI patients before and during active hostilities in Kharkiv Region, Ukraine

O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya, I.R. Vyshnevskya, P.O. Petiunin

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

The aim – to assess subclinical emotional distress in patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) before and during the ongoing conflict in the Kharkiv Region

Materials and methods. The study encompassed 242 patients exhibiting subclinical emotional distress and hospitalized with STEMI at «L.T. Malaya TNI of NAMSU» before active conflict, compared with 65 patients during the conflict. Adherence to ethical standards was ensured, in line with the 1964 Helsinki Declaration, and the protocol received approval from the local ethics committee (Protocol № 8, dated 29.08.2016, and Protocol № 4, dated 12.05.2022). Participants completed the DASS-21 questionnaire, reflecting their emotional state 10–14 days prior, and received STEMI treatment as per current guidelines.

Results. We showed that anxiety more frequent appeared during the active hostilities ($p=0.0218$). Depression had the influence on excessive smoking ($p=0.0199$), LV EF decrease ($p=0.0057$), LDL-C increase ($p=0.0393$). Anxiety and stress intrude into hypertension frequency ($p=0.0171$, $p=0.0489$) consequently as well as anxiety – on LDL-C increase ($p=0.0068$). All data of subclinical emotional distress during active hostilities associate with the frequency of smoking increase: $p=0.0422$ for depression, $p=0.0275$ for anxiety and $p=0.0199$ for stress. Depression associates with LVEF decrease ($p=0.0267$), the leucocytes count increase ($p=0.0467$), high frequency of hypertension ($p=0.0410$). Anxiety associates with higher heart rate ($p=0.0277$), depression and stress – with younger age ($p=0.0369$).

Conclusions. Our research demonstrates close associations between the data of subclinical emotional distress both in patients with STEMI before and during the active hostilities in Kharkiv Region. Data were assessed with DASS-21 questionnaire on 10 – 14 day prior the event. These results should be undertaken during general practitioner's appointment to prevent further cardiovascular event.

Key words: STEMI, subclinical emotional distress, active hostilities in Kharkiv Region.

Myocardial infarction (MI) stands as a pre-dominant cause of death and disability worldwide. Emotional disturbances, notably anxiety and depression, frequently afflict individuals with MI. Major depression is known to elevate the risk for

coronary artery disease (CAD), as corroborated by studies [1, 2, 3], with a depression prevalence of 15–30 % in CAD patients. The intricate and multi-faceted links between depression and increased CAD risk remain largely elusive. In individuals with CAD,

Петюніна Ольга Вячеславівна, д. мед. н., пров. наук. співр. відділу профілактики та лікування невідкладних станів
E-mail: o_petyunina@ukr.net
ORCID ID: 0000-0002-4716-6433

Стаття надійшла до редакції 12 лютого 2024 року

Petyunina Olga V., MD, PhD, Doc. Of Med. Sci., leading researcher of department of prevention and treatment of emergency conditions, L.T. Malaya Therapy National Institute of NAMSU

E-mail: o_petyunina@ukr.net
ORCID ID: 0000-0002-4716-6433

Received 12.02.2024

depression is linked to more pronounced functional impairments, diminished therapy adherence, and reduced cardiac rehabilitation engagement. These observations pertain primarily to significant depression, with subclinical forms remaining under-researched [4, 5].

Anxiety, though prevalent post-MI, has an uncertain association with MI itself. A.M. Roest and colleagues, through a 2010 meta-analysis encompassing 250,000 participants and 20 studies, identified a 26 % heightened risk of CAD associated with anxiety and other medical conditions [6].

Y. Wen et al., 2021, performed a study aimed at providing an updated and comprehensive evaluation of the association between anxiety and short-term and long-term prognoses in patients with MI. The authors conducted a systematic search in the PubMed and Cochrane databases (January 2000–October 2020). Their study provided strong evidence that increased anxiety was associated with poor prognosis in patients with MI [7].

P.J. Tully et al., 2020, noticed that anxiety disorder patients frequently present to emergency departments and outpatient appointments for atypical cardiovascular symptoms; the accurate identification and treatment of anxiety is, therefore, a major priority for all persons involved in cardiovascular care [8].

The association between ACS and stress has frequently been documented, and some authors argue that stress can be a critical risk factor for ACS and a prognostic marker. There is little evidence regarding the prevalence of stress among patients with acute myocardial infarction (AMI) [9].

Pathophysiologic mechanisms in conjunction with depression, anxiety, stress and AMI are still incompletely understood.

The aim of the research was to compare subclinical emotional distress before and during active hostilities in patients with STEMI.

The hypothesis was that excessive emotional triggers would lead to a change in the patient's lifestyle to enhance the inflammatory response compared with the peace period.

METHODS

We included 242 patients from the STEMI patient database who were admitted to the intensive care unit of «L.T. Malaya TNI of NAMSU» from August 2016 to February 2019. The comparative group included 65 STEMI patients who were admitted during the active

hostilities in the Kharkiv Region, Ukraine, from January 2023 to February 2024. Both groups' Inclusion criteria were acute STEMI, age >18 years old, and a lack of contraindications to percutaneous coronary intervention (PCI). Exclusion criteria were previous myocardial infarction, established chronic heart failure, known malignancy, severe comorbidities (anaemia, chronic obstructive lung disease, bronchial asthma, liver cirrhosis, chronic kidney disease, valvular heart disease, bleeding), and inability to understand written informed consent.

Ethical declaration

The study adhered to ethical guidelines, aligning with the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent updates, receiving approval from the local ethics committee (Protocol №8 dated 29.08.2016 and Protocol №4 dated 12.05.2022). Informed consent was obtained from all participants.

Upon admission, patients underwent immediate conventional coronary angiography using the Digital X-ray system «Integris Allura» (Philips Healthcare, Best, Netherlands), with either radial or femoral vascular access employed. Primary PCI with the Orsiro Mission drug-eluting stent (Biotronic AG) was performed for all participants, who were then administered adjuvant treatment according to current ESC guidelines [10].

Emotional status

All patients from the final cohort had emotional changes at the subclinical level and were examined by a psychiatrist according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5). Major depression was excluded from the analysis. On 2–3 days after revascularization, the patients were emotionally stable and answered questions themselves. Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-21) questionnaire, the short version of DASS-42, was completed with all patients. This questionnaire has five levels of each stay – normal, mild, moderate, strong, and very strong. All responses were based on the patients' feelings two weeks before their STEMI. It consists of 21 items divided into three 7-point subscales for anxiety, depression, and stress. Depression was considered to exist when the patient's score was >9, anxiety >7 and stress >14 points [11].

Determination of risk factors and comorbidities

Hypercholesterolemia was diagnosed following the 2019 European Cardiology Society dyslipidemia guidelines [12], hypertension according to the 2018

European hypertension guidelines [13], and type 2 diabetes either based on the latest ADA statement (2019) [14] or existing treatment records.

Echo examination

Patients underwent two-dimensional transthoracic echocardiography using the «Aplio 500» ultrasound machine (TUS-A500, Toshiba Medical Systems Corporation, Japan) in the left lateral decubitus position. LVEDV, LVESV, and LVEF were calculated using Simpson's method.

Blood samples

Blood samples were drawn before PCI and centrifuged; serum was isolated and stored in plastic tubes until shipped to the immune-chemical and molecular-genetic researchers laboratory of «L.T. Malaya TNI of NAMSU». Troponin I (TnI) level was detected with a chemoluminescent immunoassay (Humalyser 2000, Mannheim, Germany). The TnI level average was 0,5–50,0 ng/mL. Total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were evaluated with an enzymic method using an automatic biochemistry analyzer «HumaStar 200» (Human, Germany, 2005). Low-density cholesterol (LDL) levels were calculated according to the W.T. Friedewald formula. Blood glucose was assessed using the glucose oxidase method on a biochemical analyzer «Humalyzer 2000», No. 18300–5397.

Statistics

Statistical analyses were performed using «Statistica® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (SD) when normally distributed or median and interquartile range (IQR) if otherwise. Categorical variables are presented as frequencies (n) and percentages (%). Mann-Whitney and Wald-Wolfowitz criteria were used for intergroup differences and quantitative values. We performed univariate and multivariate log regression analyses to determine the factors that could be associated with depression, anxiety, and stress. We calculated the beta coefficient, standard errors (SE), odds ratio (OR), and 95 % confidence interval (CI) for each factor. The multiple variate log-regression analysis did not include factors for which P values were calculated as >0.5 . All differences were considered statistically significant with 2-tailed $p < 0.05$.

RESULTS

Our study categorized the patients into two groups: the first group comprised individuals admitted before the onset of active hostilities in the Kharkiv Region. In contrast, the second group included those admitted during the conflict. Most participants in both groups were male, and the average age of patients in both groups showed no significant differences.

As showed the *Table 1*, reliable differences were noticed between the frequency of arterial hypertension ($p=0.028$), dyslipidemia ($p=0.043$), smoking ($p=0.001$), and the level of total cholesterol ($p=0.026$), which were higher in the 2nd group of patients. They did not differ by localisation in the case of anterior MI. There were more cases of posterior MI in group 1 ($p=0.0001$), and other localisations of MI appeared more frequently in the 2nd group ($p=0.0001$). One injured coronary artery appeared more frequently in the 1st group ($p=0.051$) and two or more – in the 2nd ($p=0.09$). Left ventricular ejection fraction was less in the group of patients during active hostilities ($p=0.020$), both with higher levels of anxiety ($p=0.0098$).

Table 2 demonstrates the frequency of subclinical distress before and during active hostilities: anxiety was revealed to be more frequent in the 2nd group ($p=0.0218$).

As shown in *Table 2*, anxiety more frequently appeared during active hostilities ($p=0.0218$).

In the 1st group of patients, we received positive correlations between the level of anxiety and arterial hypertension ($r=0.215$, $p=0.0008$), smoking ($r=0.158$, $p=0.014$), the level of total cholesterol ($r=0,154$, $p=0.019$), also between depression and arterial hypertension ($r=0.193$, $p=0.003$), smoking ($r=0.210$, $p=0.001$). Other correlations between anxiety, depression, stress, cardiovascular risk factors and hemodynamic parameters did not have reliable character.

In the 2nd group of patients, there are positive correlations between stress level and smoking ($r=0.195$, $p=0.021$), anxiety and smoking ($r=0.254$, $p=0.003$), depression and smoking ($r=0.169$, $p=0.046$).

The following investigation required performing univariate and multivariate linear regression analysis to determine the associations of subclinical distress with different data of STEMI patients (*Tables 3 and 4*).

As shown in *Table 3*, depression is associated with excessive smoking ($p=0.0199$), LV EF decrease ($p=0.0057$), and LDL-C increase ($p=0.0393$). Anxiety and stress intrude into hypertension frequency

Table 1
Clinical characteristics of STEMI patients before and during active hostilities in the Kharkiv region

Data	Before active hostilities n=242	During active hostilities n=65	P
Age, years	58.98±9.52	60.55±10.50	0.104
Gender, m/f (n/%)	189/53 (78.1/21.9)	48/17 (73.8/26.2)	0.468
Hypertension, (n/%)	186/76.9	60/92,3	0.0028
DM 2T, (n/%)	46/19.0	11/16,9	0.664
Dyslipidemia, (n/%)	158/65.3	51/79.4	0.043
Smoking, (n/%)	133/55.0	21/32.3	0.001
Troponin I, ng/ml	6,75 [2,53–10,87]	6,91 [2,58–11,75]	0,239
TC, mmol/l	5.17±1.29	5.56±1.44	0.026
LDL-C, mmol/l	3.15±1.18	3.32±1.33	0.442
Localization of STEMI			
Anterior	118/48.8	35 /53.8	0.467
Posterior	103/42.6	6/9.2	0.0001
Other	21/8.6	24/37.0	0.0001
Amount of damaged coronary arteries			
1	107/44.2	20/30.8	0.051
2	66/27.3	15/23.1	0.496
>2	67/27.7	29/44.6	0.009
Haemodynamic			
SBP, mm Hg	134.91±25.36	133.19±20.30	0.681
DBP, mm Hg	80.39±14.20	80.70±9.58	0.458
HR, per 1 min	77.73±15.85	75.46±10.83	0.466
LV EDV, ml	137.03±38.65	130.02±33.45	0.392
LV ESV, ml	63.54±27.86	63.26±23.12	0.811
LV EF, %	52.52±11.05	49.49±9.75	0.020
DASS-21			
Depression	6.0 [2.0–14.0]	9.0 [4.0–12.0]	0.097
Anxiety	8.0 [4.0–14.0]	10.0 [6.0–16.0]	0.0098
Stress	12.0 [6.0–16.0]	13.0 [8.0–20.0]	0.121
Treatment			
ACEi/ARA II, (n/%)	236/97.5	62/95.3	0.353
β-blockers, (n/%)	241/99.6	64/98.5	0.321
Ticagrelor/clopidogrel, (n/%)	242/100	65/100	
Statins, (n/%)	242/100	65/100	
AMCR, (n/%)	54/22.3	11/16.9	0.344
ASA, (n/%)	242/100	65/100	

ACEi – angiotensin converting enzyme inhibitors; AMCR – antagonists of mineralocorticoid receptors; ARAII – antagonists of receptors to angiotensin-II; ASA – acid acetylsalicylic; DBP – diastolic blood pressure; DM 2T – diabetes mellitus type II; HR – heart rate; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVESV – left ventricular end-systolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; SBP – systolic blood pressure; TC – total cholesterol.

Table 2

Depression, anxiety and stress before and during active hostilities in the Kharkiv Region

Data	Before active hostilities n=242	During active hostilities n=65	p
Depression	94/38.8 %	31/47.7 %	0.1947
Anxiety	133/55 %	46/70.8 %	0.0218
Stress	79/32.6 %	29/44.6 %	0.0720

Table 3

Multivariate analysis of subclinical emotional distress before active hostilities in Kharkiv Region

Data	Dependent variable: depression			
	Multivariate linear regression analysis ($\chi^2=26.34$; $p=0.0001$) AUC=0.706 (0.633–0.772)			
	β -coefficient	OR	95 % CI	P
Age	-0.024	0.976	0.9399–1.0130	0.1997
Smoking	0.826	0.438	0.2182–0.8776	0.0199
LVEF	-0.047	0.954	0.9231–0.9865	0.0057
LDL-C	0.301	0.740	0.5557–0.9854	0.0393
Data	Dependent variable: anxiety			
	Multivariate linear regression analysis ($\chi^2=23.02$; $p<0.0001$) AUC=0.695 (0.622–0.762)			
	β -coefficient	OR	95 % CI	P
Arterial hypertension	0.942	2.566	1.1823–5.5667	0.0171
LDL-C	0.403	0.669	0.4994–0.8950	0.0068
Data	Dependent variable: stress			
	Multivariate linear regression analysis ($\chi^2=10.85$; $p=0.028$) AUC=0.660 (0.579–0.734)			
	β -coefficient	OR	95 % CI	P
Arterial hypertension	0.913	2.492	1.0045–6.1830	0.0489
Dislipidemia	0.649	0.522	0.2465–1.1060	0.0897
Heart rate	-0.023	0.977	0.9534–1.0020	0.0713

AUC – area under the curve; CI – confidential interval; LDL-C – low-density cholesterol; LVEF – left ventricular ejection fraction; OR – odds ratio.

($p=0.0171$, $p=0.0489$), consequently, as well as anxiety – on LDL-C increase ($p=0.0068$).

Table 4 demonstrates that all data of subclinical emotional distress associated with the frequency of smoking increase: $p=0.0422$ for depression, $p=0.0275$ for anxiety and $p=0.0199$ for stress. Depression is associated with LVEF decrease ($p=0.0267$), a leucocyte count increase ($p=0.0467$), and a high frequency of hypertension ($p=0.0410$). Anxiety is associated with higher heart rate ($p=0.0277$), depression and stress – with a younger age ($p=0.0369$).

DISCUSSION

In our investigation, we found that during active hostilities, all forms of subclinical emotional distress, including depression, anxiety, and stress, were linked to a higher prevalence of smoking among patients. Before the onset of combat, smoking was associated only with depression among patients. This finding aligns with a systematic review by Mahase E. in 2019 from Imperial College London and the London School of Hygiene and Tropical Medicine, which identified that war con-

Table 4

Multivariate analysis of subclinical emotional distress during active hostilities in the Kharkiv Region

Data	Dependent variable: depression			
	Multivariate linear regression analysis ($\chi^2=17.91$; $p=0.012$) AUC=0.815 (0.662–0.910)			
	β -coefficient	OR	95 % CI	P
Age	-0.147	0.864	0.7770–0.9601	0.0066
Hypertension	3.475	32.313	1.1518–906.5567	0.0410
Smoking	2.106	0.122	0.0160–0.9288	0.0422
Leukocyte count	0.282	0.754	0.5711–0.9959	0.0467
Localization of MI	-0.797	0.451	0.1893–1.0732	0.0718
LVEF	-0.128	0.880	0.7859–0.9853	0.0267
Amount of injured arteries	0.599	1.819	0.9246–3.5822	0.0831
Data	Dependent variable: anxiety			
	Multivariate linear regression analysis ($\chi^2=13.62$; $p=0.018$) AUC=0.809(0.675–0.905)			
	β -coefficient	OR	95 % CI	P
DBP	0.122	1.129	0.9845–1.2952	0.0825
Smoking	1.716	0.179	0.0391–0.8268	0.0275
SBP	0.039	0.962	0.9070–1.0204	0.1977
LVEF	-0.085	0.919	0.8304–1.0166	0.1009
HR	0.085	1.088	1.0094–1.1735	0.0277
Data	Dependent variable: stress			
	Multivariate linear regression analysis ($\chi^2=20,22$; $p=0,0005$) AUC=0,925(0,778–0,987)			
	β -coefficient	OR	95 % CI	P
Age	-0.256	0.774	0.6086–0.9846	0.0369
Smoking	4.478	0.011	0.0003–0.4931	0.0199
Leukocyte count	0.386	0.679	0.4513–1.0243	0.0650
Amount of injured arteries	1.125	3.080	0.9556–9.9271	0.0596

AUC – area under the curve; CI – confidential interval; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; LDL-C – low density cholesterol; LVEF – left ventricular ejection fraction; MI – myocardial infarction; OR – odds ratio; SBP – systolic blood pressure.

flicts correlate with increased risks of CAD, stroke, diabetes, elevated blood pressure, and cholesterol levels, and heightened alcohol and tobacco consumption [15].

Our study also highlighted interesting correlations between depression and a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF), both before and during active conflicts. This observation is supported by the work of R. Bagherian-Sararoudi et al. in 2013, who explored the link between LVEF and the onset of depression post-MI, finding that left ventricular dysfunction is tied to a higher depression risk three months post-MI [16].

M.E. AbuRuz, 2019, researched patients with STEMI who were assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Control Attitude Scale-Revised (CAS-R) questionnaires. Authors estimated in-hospital complications depending on the reply and revealed that patients with high depression scores (8–21) were more likely to develop complications ($\chi^2 = 34.15$, $p < .001$) than those with low depression scores (0–7). Among complications were no separately analysed low ejection fraction [17].

R. Pelletier et al., 2014, studied the association between depression and cardiovascular disease severity

in younger patients. They enrolled 1023 patients (aged ≤ 55 years) hospitalised with acute coronary syndrome through the GENdEr and Sex Determinants of cardiovascular disease: From bench to beyond-Premature Acute Coronary Syndrome study. Left ventricular EF, Killip class, cardiac troponin I, and Global Registry of Acute Coronary Events score data were collected through chart review. The authors concluded that major depression was associated with a lower likelihood of having an abnormal left ventricular ejection fraction (OR, 0.70; 95 % CI, 0.51–0.97; $p=0.03$). After adjustment for socio-demographic and clinical characteristics, neither major depression nor depressive symptoms were associated with disease severity indices, and there were no sex differences [18]. In our research, we observed a similar situation – depression and stress associated with a patient's younger age.

S.R. Meisel et al., 1991, showed that during the first days of the Gulf War, a sharp rise in the incidence of acute MI and sudden death was noticed in Israel compared with five control periods [19].

G.F. Lorem et al., 2023, performed epidemiological research concerning participants from the Tromsø Study with a confirmed diagnosis of myocardial infarction. They distinguish patients with post-traumatic stress disorder (PTSD). The authors found no direct association between myocardial infarction as illness trauma and symptom levels ($p=0.123$). However, they found a significant linear trend ($p=0.002$), indicating that symptom severity increased proportionately as the number of post-traumatic events increased [20].

N. Singh et al., 2021, evaluated soldiers who sustained STEMI during the strenuous Battle Field Efficiency Test (BPET) and other such activities. At angiography, 20/25 (80 %) patients had non-obstructive epicardial vessels, while 5/25 (20 %) had occluded vessels. The authors revealed that a period of strenuous physical exertion temporarily increased the risk of having an acute coronary syndrome. This robust finding provides strong evidence for comprehensive, graded physical training before strenuous military activities [21].

N.F. Crum-Cianflone et al., 2014, investigated PTSD in young US service members during the war in Iraq and Afghanistan. Authors revealed that combat deployments were associated with new-onset CAD among young US service members and veterans. Experiences of intense stress may increase the risk for CAD over a relatively short period among young adults [22].

H. Al-Makhamreh et al., 2021, investigated the complexity of CAD among Syrian refugee patients referred to Jordan University Hospital and its relation to war-related stressors. The authors evaluated the SYNTAX-I score to indicate a higher complexity of CAD in Syrian war survivors with higher stress scores. As a result, they revealed that exposure to multiple war-related stressors may increase the complexity and severity of CAD [23].

C.J. Boos et al., 2019, conducted a systematic review to find a link between combat and related traumatic injury (TI) to an increased cardiovascular disease (CVD) risk. There is insufficient data to either support or refute an association between combat or combat-related TI and either CVD or an increased burden of cardiovascular risk factors. There is a weak strength of evidence in support of a link between severe combat-related TI and CVD and CAD-related death. There is a need for further data from well-conducted prospective cohort studies following recent combat operations [24].

A.J. Wawrzyniak et al., 2022, distinguished a group of triggers which appeared within 24 hours of MI. There were behavioral triggers (physical activity, sexual activity, alcohol use, cigarette smoking, substance use, and sleep disturbances) and psychological triggers, which were divided into environmental factors (natural disasters, sporting events, and war) and psychological triggers (acute emotional distress, bereavement, work stress, and anger) [25].

D. Miric et al., 2002, compared the following periods: the three years preceding the war, from 1989–1991, during the three years of complete war activities, from 1992–1994, and the three years after the war, from 1995–1997. The authors showed that the number of hospitalised patients with MI was the greatest during the war period. It included significant increase in incidence in men under, with smoking as the most important risk factor, especially for infarctions of inferior site [26].

M.T. Manoj et al., 2018, revealed that depression (35 % vs 20 %, $p=0.024$), anxiety (41 % vs 14 %, $p<0.001$) and stress (36 % vs 15 %, $p=0.002$) had a statistically significant association with MI on comparing cases vs controls. Higher levels of depression, anxiety and stress were associated with an increased risk of MI with OR of 2.790, 6.429, and 3.470, respectively [27].

As for the interpretation of anxiety, such as a risk factor for further cardiac events, D. Benninghoven et al., 2006, considered that a higher level of anxiety may

improve patient compliance and regular medical checkups. However, as a result of their study, the authors showed that cardiac events occurred in 24 of 76 patients during a mean follow-up period of 31 months after MI. The group of anxious patients not only suffered more often from cardiac events, but these events also occurred earlier than in nonanxious patients. Anxious patients were more likely to continue smoking, whereas less anxious patients were more likely to give up smoking [28].

P. Li et al., 2020, after propensity score matching, showed that the anxiety group had a lower incidence of in-hospital mortality (3.0 % vs 4.4 %, $p < 0.001$), cardiac arrest (2.1 % vs 2.8 %, $p < 0.001$), cardiogenic shock (4.9 % vs 5.6 %, $p = 0.007$), and ventricular arrhythmia (6.7 % vs 7.9 %, $p < 0.001$) than the non-anxiety group. The STEMI subgroup found no differences in in-hospital outcomes (all $p > 0.05$) between the matched groups. So, in conclusion, although authors found that anxiety was associated with better in-hospital outcomes, subgroup analysis revealed that this only applied to patients admitted for NSTEMI instead of STEMI [29].

S.V. Ciric-Zdravkovic et al., 2014, showed that current anxiety and anxious personality structure were strongly associated with the course of coronary heart disease. In particular, this refers to the length of hospital stay and number of hospitalisations [30].

K. Mal et al., 2019, performed a study of participants who suffered from anxiety and depression two weeks prior to their myocardial infarction. Authors showed that depression and anxiety could be risk factors for myocardial infarction in susceptible individuals [31].

H. Santos et al., 2023, showed that pathological stress levels did not predict major adverse cardiovascular events or severity at admission. ACS patients had higher perceived stress levels, as determined by the 10-item Perceived Stress Scale (PSS-10) than the control group. The perceived stress level was not associated with a worse prognosis in STEMI patients [32].

M.D. Gupta et al., 2023, showed that on a 30-day follow-up after STEMI, subjects with moderate/severe stress had higher MACE; however, the difference was non-significant (2.1 % vs 1.04 %; $p = 0.42$). A high prevalence of perceived stress and low well-being index was observed in patients presenting with AMI in India [33].

D. Kosmas et al., 2022, evaluated the stress level before MI. The authors detected the stress level 75, 60,

30, and 15 days before the event. The stress level on the 15th day before MI was the highest [34].

Several found an association of elevated depressive symptoms with WBC-related markers of inflammation. However, the results of these meta-analyses had distinctive conclusions mainly owing to heterogeneity in study design, depressive symptoms measures, potential confounders considered, measured inflammatory markers and sample characteristics [35].

J. Nunes et al., 2021, identified leukocyte levels at admission as independent long-term mortality predictors in both non-STEMI and STEMI patients [36].

Our study uncovered positive associations between leukocyte count and subclinical depression during STEMI's acute phase amid hostilities in the Kharkiv Region, paralleling findings on the relationship between LDL-C levels and depression from previous studies, which suggest LDL-C influences depression through serotonin metabolism alterations [37].

In summary, our research revealed close associations between the data of subclinical emotional distress both in patients with STEMI before and during the active hostilities in the Kharkiv Region. Data were assessed with the DASS-21 questionnaire 10–14 days prior to the event. These results should be undertaken during a general practitioner's appointment to prevent a further cardiovascular event.

CONCLUSIONS

1. Our study showed more frequent anxiety in patients before STEMI during the period of active hostilities.
2. We found that during active hostilities, all forms of subclinical emotional distress, including depression, anxiety, and stress, were linked to a higher prevalence of smoking among patients. Before the onset of combat, smoking was associated only with depression among patients.
3. During active hostilities, the associations of depression with decreased LVEF and a high frequency of hypertension and leukocytosis were shown. Depression and stress are both associated with younger age and anxiety – with high heart rates. Before active hostilities, the associations between depression and decreasing LVEF, anxiety and depression – with high levels of LDL-C, anxiety and stress – with arterial hypertension were less expressed.

There is no conflict of interests.

Author contribution: conception and design – O.P., M.K.; critical revision of the article – M.K.; acquisition of data – I.V.; analysis and interpretation of data – O.P., M.K., I.V.; drafting the article – I.V.

References

- Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Mar;14(3):145-55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.181>.
- Tatishvili S, Kandashvili T, Gordeladze D. Importance of Depressive Symptoms in Patients With Coronary Heart Disease – Review Article. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Jun;48(6):101646. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101646>.
- Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Koller A, Manfrini O, Milicic D, Padro T, Pries AR, Quyyumi AA, Tousoulis D, Trifunovic D, Vasiljevic Z, de Wit C, Bugiardini R; ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2020 May 1;41(17):1687-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913>.
- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L; American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014 Mar 25;129(12):1350-69. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000019>.
- Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Mar;74(Pt B):277-86. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.003>.
- Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 29;56(1):38-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.034>.
- Wen Y, Yang Y, Shen J, Luo S. Anxiety and prognosis of patients with myocardial infarction: A meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2021 Jun;44(6):761-70. <https://doi.org/10.1002/clc.23605>.
- Tully PJ, Cosh S, Pedersen S. Cardiovascular Manifestations of Panic and Anxiety. In: Govoni, S., Politi, P., Vanoli, E. (eds) *Brain and Heart Dynamics.* Springer; 2020. Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28008-6_23.
- Kosmas N, Zapantiotis D, Kitridis D, Kiouri E, Rallidis L. S. Gradually increased stress levels in the days leading to an acute myocardial infarction, detected by a new biomarker-based approach. *Eur Heart J.* 2022;43(Suppl_2):ehac544-1275. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1275>.
- Ibanez B, James S, Agewall S. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- Lovibond SH, Lovibond PF. Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21, DASS-42) [Database record]. *APA PsycTests*; 1995. <https://doi.org/10.1037/t01004-000>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, & Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):487-93. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
- Mahase E. Living in a war zone increases heart disease and stroke risk years after conflict ends, study finds. *BMJ.* 2019 May 29;365:12367. <https://doi.org/10.1136/bmj.12367>.
- Bagherian-Sararoudi R, Gilani B, Bahrami Ehsan H, Sanei H. Relationship between left ventricular ejection fraction and depression following myocardial infarction: an original article. *ARYA Atheroscler.* 2013 Jan;9(1):16-21.
- AbuRuz ME. Patients with ST-segment elevation myocardial infarction: moderating effect of perceived control on the relationship between depression and in-hospital complications. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Jun 13;19(1):143. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1126-z>.
- Pelletier R, Lavoie KL, Bacon SL, Thanassoulis G, Khan NA, Pilote L; GENESIS-PRAXY Investigators. Depression and disease severity in patients with premature acute coronary syndrome. *Am J Med.* 2014 Jan;127(1):87-93.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.09.026>.
- Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, Pauzner H, Chetboun I, Arbel Y, David D. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet.* 1991 Sep 14;338(8768):660-1. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91234-L](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91234-L).

20. Lorem GF, Næss ET, Løchen ML, Lillevoll K, Molund EM, Rösner A, Lindkvist S, Schirmer H. Post-traumatic stress disorder among heart disease patients: a clinical follow-up of individuals with myocardial infarction in the Tromsø Study. *BMC Psychiatry*. 2023 Dec 12;23(1):936. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05431-2>.
21. Singh N, Kumar A, Datta R, Bhardwaj P, Aggarwal N, Chadha DS, Singh SP, Sharma P, Barwad P, Gupta H. Analysis of ST-elevation myocardial infarction occurring in soldiers during strenuous military training. *Med J Armed Forces India*. 2021 Oct;77(4):413-418. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.04.012>.
22. Crum-Cianflone NF, Bagnell ME, Schaller E, Boyko EJ, Smith B, Maynard C, Ulmer CS, Vernalis M, Smith TC. Impact of combat deployment and posttraumatic stress disorder on newly reported coronary heart disease among US active duty and reserve forces. *Circulation*. 2014 May 6;129(18):1813-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005407>.
23. Al-Makhamreh H, Alkhulaifat D, Al-Ani A, Mafrachi B, Saadeh A, Al-Ani H, Bani Hani A, AlRyalat SA. The Impact of War-Related Stress on Coronary Artery Disease Severity in War Survivors: A SYNTAX Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 21;18(6):3233. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063233>.
24. Boos CJ, De Villiers N, Dyball D, McConnell A, Bennett AN. The Relationship between Military Combat and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Vasc Med*. 2019 Dec 22;2019:9849465. <https://doi.org/10.1155/2019/9849465>.
25. Wawrzyniak AJ, Bekkouche NS, Krantz DS. Acute Behavioral and Psychosocial Triggers of Myocardial Infarction. In: Waldstein SR, Kop WJ, Suarez EC, Lovallo WR, Katzel LL, eds. *Handbook of Cardiovascular Behavioral Medicine*. Springer, New York; 2022. P. 1131-48. https://doi.org/10.1007/978-0-387-85960-6_47.
26. Mirić D, Culić V, Giunio L, Bozić I, Fabijanić D, Glavas D. Epidemioloske osobitosti bolesnika s infarktomiokarda na splitskome području tijekom domovinskog rata [Epidemiologic characteristics of patients with myocardial infarct in the region of Split during the period of war in the homeland]. *Lijec Vjesn*. 2002 Aug-Sep;124(8-9):243-6. Croatian.
27. Manoj MT, Joseph KA, Vijayaraghavan G. Association of depression, anxiety, and stress with myocardial infarction: A case-control study. *J Clin Prev Cardiol* 2018;7(3):86-92. https://doi.org/10.4103/JCPC.JCPC_39_17.
28. Benninghoven D, Kaduk A, Wiegand U, Specht T, Kunzendorf S, Jantschek G. Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction – risk factor or protective function? *Psychother Psychosom*. 2006;75(1):56-61. <https://doi.org/10.1159/000089227>.
29. Li P, Lu X, Kranis M, Wu F, Teng C, Cai P, Hashmath Z, Wang B. The association between anxiety disorders and in-hospital outcomes in patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2020 Jun;43(6):622-9. <https://doi.org/10.1002/clc.23358>.
30. Ciric-Zdravkovic S V, Zikic OV, Stanojevic DM, Petrovic-Nagorni SM. Anxiety in patients with acute coronary syndromes. *Eur J Psychiat*. 2014;28(3):165-71. <https://dx.doi.org/10.4321/S0213-61632014000300004>.
31. Mal K, Awan ID, Ram J, Shaikat F. Depression and Anxiety as a Risk Factor for Myocardial Infarction. *Cureus*. 2019 Nov 3;11(11):e6064. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.6064>.
32. Santos H, Santos M, Paula SB, Figueiredo M, Almeida I, Miranda H, Chin J, Sá C, Neto M, Almeida S, Sousa C, Almeida L. Acute coronary syndrome and stress: Is there a relationship? *Rev Port Cardiol*. 2023 Jan;42(1):9-17. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.09.016>. English, Portuguese.
33. Gupta MD, Kunal S, Jha M, Girish MP, Mishra P, Shukla M, Bundela N, Batra V, Bansal A, Mukhopadhyay S, Yusuf J. Psychosocial stress and well-being in patients presenting with acute myocardial infarction in a tertiary care center. *Indian Heart J*. 2023 Jul-Aug;75(4):298-303. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.06.006>.
34. Singh D, Guest PC, Dobrowolny H, Vasilevska V, Meyer-Lotz G, Bernstein HG, Borucki K, Neyazi A, Bogerts B, Jacobs R, Steiner J. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression. *J Neuroinflammation*. 2022 Apr 4;19(1):74. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02429-7>.
35. Núñez J, Fácila L, Llacer A, Sanchís J, Bodí V, Bertomeu V, Sanjuán R, Blasco ML, Consuegra L, Bosch MJ, Chorro FJ. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo [Prognostic value of white blood cell count in acute myocardial infarction: long-term mortality]. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Jun;58(6):631-9. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(06\)60249-1](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(06)60249-1).
36. Han AL. Association between lipid ratio and depression: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2022 Apr 13;12(1):6190. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10350-5>.

Порівняльний аналіз субклінічного тривожно-депресивного синдрому в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST до та під час активних бойових дій у Харківській області

О.В. Петюніна, М.П. Копиця, І.Р. Вишневська, П.О. Петюнін

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

Мета роботи – оцінити субклінічний емоційний дистрес у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST до та під час воєнного конфлікту в Харківській області.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 242 пацієнти із субклінічним емоційним дистресом, госпіталізованих з приводу ГІМ з елевацією сегмента ST до ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» до повномасштабної війни, та 65 пацієнтів – під час воєнних дій. У дослідженні дотримувалися етичних стандартів згідно з Гельсінською декларацією 1964 року та узгоджувального протоколу комітету з етики та деонтології (Протокол №8

від 29.08.2016 та Протокол №4 від 12.05.2022). Учасники дослідження заповнили опитувальник DASS-21, який відобразив їхній емоційний стан за 10–14 днів до інфаркту міокарда.

Результати. Встановлено, що тривожність частіше з'являлась під час активних бойових дій ($p=0,0218$). Депресія впливала на надмірне куріння ($p=0,0199$), зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ($p=0,0057$), підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) ($p=0,0393$). Тривожність і стрес впливали на частоту гіпертензії ($p=0,0171$, $p=0,0489$ відповідно), як і тривожність – на підвищення рівня ХСЛПНЩ ($p=0,0068$). Усі дані субклінічного емоційного дистресу під час активних бойових дій асоціювалися з підвищенням частоти куріння: $p=0,0422$ для депресії, $p=0,0275$ для тривожності та $p=0,0199$ для стресу. Депресія асоціювалася зі зниженням ФВЛШ ($p=0,0267$), підвищенням рівня лейкоцитів ($p=0,0467$), високою частотою гіпертензії ($p=0,0410$). Тривожність асоціювалася з більшою частотою серцевих скорочень ($p=0,0277$), депресія та стрес – з молодим віком виникнення події ($p=0,0369$).

Висновки. Наше дослідження демонструє щільні асоціації між даними стосовно емоційного дистресу в пацієнтів із ПІМ з елевацією сегмента ST як до, так і під час активних бойових дій у Харківській області. Дані отримані за допомогою опитувальника DASS-21, вони відображають стан пацієнта за 10–14 днів до події. Ці дані можуть отримати лікарі загальної практики на прийомі для запобігання майбутнім серцево-судинним подіям.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, субклінічний емоційний дистрес, активні бойові дії в Харківській області.

Choice of RAAS blocker in the treatment of heart failure in acute myocarditis

E.G. Nesukay, V.M. Kovalenko, S.V. Cherniuk, R.M. Kyrychenko, Ie.Yu. Titov, I.I. Hires, O.V. Dmytrychenko, A.B. Slyvna

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

The aim – to evaluate the effectiveness of sacubitril/valsartan and enalapril in heart failure treatment in patients with acute severe myocarditis with reduced left ventricular ejection fraction based on dynamic analysis of the heart structural and functional changes.

Materials and methods. The study is based on the results of examinations of 90 patients with a severe course of acute myocarditis (AM) with reduced ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) – $\leq 40\%$. The patients were divided into two groups: the 1st group included 48 patients who were treated with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor – enalapril as part of heart failure (HF) therapy; the 2nd group included 42 patients with AM who received the sacubitril/valsartan combination instead of enalapril in the complex therapy of HF. All patients underwent a 6-minute walk test, echocardiography (EchoCG) with the speckle-tracking method, and cardiac magnetic resonance imaging (CMR). Examinations were carried out three times: in the 1st month from the onset of AM symptoms before the appointment of drug therapy, after 6 and 12 months of observation. Part of the patients from the 1st group, namely 25 patients (52.1 %) in whom the use of ACE inhibitors proved to be ineffective after six months, was transferred to the combination of sacubitril/valsartan (group 1A).

Results and discussion. After six months of treatment, compared to the 1st group, the patients of the 2nd group were distinguished by better indicators of the structural and functional state of the heart, which characterise the contractility and volume of the LV – the values of LV EF and LV longitudinal global systolic strain (LGSS) were higher by 13.7 and 26.2 % respectively, LV end-diastolic volume index (EDVi) was 13.2% lower, as well as a 21.7 % lower number of LV segments in which delayed contrast was detected on cardiac MRI. After six months of taking the sacubitril/valsartan combination in 1A group patients, an improvement in the structural and functional state of the heart was also achieved: the values of LVEF and LGSS increased by 19.2 % and 27.9 %, respectively, and LV EDVi decreased by 19.0 %; the number of LV segments in which delayed enhancement was determined on cardiac MRI decreased by 30.7 %. With the help of regression analysis, it was established the presence of a set of factors that determine the priority of prescribing the sacubitril/valsartan combination as initial therapy in patients with severe myocarditis: presence of reduced LVEF – $\leq 40\%$; pronounced decrease in longitudinal and circular global LV strain – ≤ 8.5 and $\leq 9.0\%$, respectively; pronounced dilatation of the LV – $EDVi \geq 102$ ml/m²; presence of III or higher HF functional class; presence of delayed enhancement in $\geq 5,0$ LV segments according to cardiac MRI data.

Conclusions. In patients with a severe course of myocarditis, the sacubitril/valsartan combination prescribed as initial therapy showed higher effectiveness compared to ACE inhibitors in terms of improving contractility and reducing LV dilatation, as well as improving the functional class of heart failure. A complex of factors has been established that prove the expediency of prescribing the sacubitril/valsartan combination as initial therapy for heart failure in patients with acute myocarditis.

Key words: acute myocarditis, heart failure, optimal medical therapy, sacubitril/valsartan combination, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Несукай Олена Геннадіївна, д. мед. н., професор,
головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб
серця, ревматології та терапії
ORCID ID: 0000-0003-0904-7406
E-mail: nesukay@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 18 квітня 2024 року

© О.Г. Несукай, В.М. Коваленко, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, Є.Ю. Тітов, Й.Й. Гіреш, О.В. Дмитриченко, А.Б. Сливна, 2024

Nesukay Elena G., D. Med. Sc., Professor, Chief Researcher
of the Department of Noncoronary Heart Diseases,
Rheumatology and Therapy
ORCID ID: 0000-0003-0904-7406
E-mail: nesukay@yahoo.com

Received 18.04.2024

Mycocarditis is an inflammatory disease of the myocardium, the manifestations of which range from subclinical disease to cardiogenic shock, arrhythmias, and sudden death [6]. The dominant clinical manifestation of severe acute myocarditis (AM) is progressive heart failure (HF), which is associated with the heart muscle inflammatory lesion and, as a result, with the heart contractile function deterioration, left ventricle (LV) dilation, life-threatening arrhythmias and persistent hemodynamic disorders [3, 5, 9, 19]. In recent years, more and more publications have appeared testifying to the high effectiveness of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan (S/V) in the complex of optimal HF drug therapy [7, 11]. Among RAAS blockers, the potential advantages of S/V versus angiotensin-converting enzyme inhibitors (iACE) include the impact on the pathogenetic mechanisms of HF formation, in particular the recently established anti-inflammatory and antifibrotic effects, which are of significant relevance in the treatment of AM [13, 18, 20, 21]. Therefore, timely optimisation of therapy to prevent HF progression in patients with AM is one of the primary tasks in clinical practice and has prognostic significance.

The aim – to evaluate the effectiveness of sacubitril/valsartan and enalapril in patients with acute myocarditis heart failure and reduced left ventricular ejection fraction based on dynamic analysis of heart structural and functional changes.

MATERIALS AND METHODS

A total of 90 consecutive patients with AM and HF with reduced ($\leq 40\%$) ejection fraction (EF), NYHA II–IV functional class were enrolled in the study. Their age was 37.2 ± 2.7 years, 57 of whom (63%) were men. Diagnosis of myocarditis was based on the Ukrainian Association of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of myocarditis [1, 2].

All patients provided written informed consent before being included in the study according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 110 from 14.02.2012. The study was conducted in accordance with the rules of the Declaration of Helsinki, «Ethical Principles of Medical Research Involving Humans», and the «General Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)», on the basis of the department of noncoronary heart diseases, rheumatology and therapy of the M.D. Strazhesko National Scientific Center of Cardiology, Clinical and

Regenerative Medicine NAMS of Ukraine from January 2022 to November 2023.

All patients' medical history and clinical status were initially examined, and biochemical and functional studies were performed. The NYHA functional class evaluation is based on a 6-minute walking test (6MWT) [17].

Transthoracic echocardiography was performed using an Aplio Artida SSH-880CV ultrasound system (Toshiba Medical System Corporation, Japan). LV end-diastolic volume (EDV) and LV end-systolic volume (ESV) were measured, LVEF for study inclusion was calculated using the Simpson's biplane method. The LV end-diastolic volume (EDV) was adjusted for body surface area to obtain an EDV index (EDVi). Longitudinal global systolic strain (LGSS) was evaluated using 2D speckle tracking technique in the apical four-chamber, two-chamber, and three-chamber views. Segmentation of LV was based on the R. Lang's sixteen-segment model [14].

Circumferential global systolic strain (CGSS) and radial global systolic strain (RGSS) were assessed, video loops were recorded along the short axis of the LV at the level of the papillary muscles. The average deformation indicators of six segments were calculated, with one segment representing each LV wall in the middle section [14]. Values of strain and strain rate indicators were analysed using the Wall Motion Tracking software package. All strain indicators were presented in absolute values.

Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging with Gadovist® contrast was performed on a Vantage Titan HSR 1.5 Tesla scanner (Toshiba, Japan). Images of the heart were evaluated along the short and long axes in three modes: T1 – (to detect hyperemia in the area of the inflammatory lesion), T2 – (to detect areas of edema) and late gadolinium enhancement (LGE) mode (10–15 minutes after contrast injection to detect necrotic or fibrotic changes) [8, 12, 13]. The severity of myocardial edema was evaluated, and a quantitative analysis of the areas of contrast accumulation in the early and delayed phases was performed according to the standardised imaging of the 17-segment structure of the LV myocardium with an assessment of the number of segments with inflammatory and fibrotic changes [8, 10].

Baseline HF treatment in all patients included beta-blockers, diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) according to current guidelines, and anticoagulants and antiarrhythmics if needed [17]. Depending on the RAAS blocker, 48 patients were started on ACEi enalapril in an initial dose of 5 mg bid (1st group), and 42 patients were started on S/V in the

Table 1
Baseline characteristics of patients

Indicators	The value of the indicator (M±m)		
	1 st group (n=48)	2 nd group (n=42)	p
Age, years	36.8 ± 2.4	37.6 ± 2.8	>0.05
Female, %	18 (37.5 %)	15 (35.7 %)	–
Mean systolic blood pressure	106.1 ± 5.9	103.6 ± 5.6	>0.05
Mean diastolic blood pressure	63.1 ± 3.8	62.2 ± 3.6	>0.05
Serum creatinine level, mmol/l	81.9 ± 7.6	78.7 ± 6.8	>0.05
Serum K ⁺ level, mmol/l	4.71 ± 0.22	4.66 ± 0.23	>0.05
NYHA functional class, %			
II	29.2	28.5	–
III	60.4	61.9	–
IV	10.4	9.5	–
6MWT, m	263.3 ± 21.2	271.0 ± 23.2	>0.05
LV EDVi, ml/m ²	106.4 ± 5.7	104.2 ± 8.2	>0.05
LV EF, %	36.2 ± 2.8	36.7 ± 2.5	>0.05
LGSS, %	8.64 ± 0.63	11.71 ± 0.81	>0.05
The total number of affected LV segments	6.98 ± 0.73	7.23 ± 0.69	>0.05

NYHA – New York Heart Association; 6MWT – 6 Minute Walk Test; LV – Left Ventricle; EDVi – End-Diastolic Volume Index; EF – Ejection Fraction; LGSS – Longitudinal Global Systolic Strain.

initial dose of 24/26 mg bid (2nd group). Enalapril and S/V doses were doubled every 2–4 weeks up to an optimal target of 20 mg bid and 97/103 mg bid, respectively. Beta-blocker (Carvedilol) was prescribed in an initial dose of 6,25 mg bid for all patients with further up-titration to a dose of 25 mg bid or maximal tolerated. Eplerenone and Torasemide were prescribed once a day in doses of 25 and 5 mg, respectively.

The statistical analysis was performed using SPSS Advanced Statistics 27.0 L-CZAA-BT2KCD version. The calculated quantitative indicators are presented as the mean value and standard deviation of the mean (M±m). By using the student's t-test, average indicators across all groups were compared. A critical level of statistical significance was set at p<0.05 for all types of analysis. Limit values of indicators that served as predictors of the presence of certain clinical characteristics were determined using the Student's criterion through multivariate regression analysis.

RESULTS

Basal clinical characteristics of the studied groups, as well as structural and functional echocardiographic

parameters, were comparable, as shown in *Table 1*. Cardiac MRI data did not show any significant difference in the total number of LV segments affected by inflammatory changes or with the presence of delayed contrast. Groups were homogeneous in terms of optimal medical therapy.

After six months of treatment, patients in both groups were marked by achieved doses of Enalapril and S/V, Carvedilol, Eplerenone and Torasemide, as well as by the values of mean systolic and diastolic BP (*Table 2*). However, most patients in the 2nd group (60.0 %) demonstrated a significant reduction of HF symptoms and had NYHA I functional class, while in the 1st group, only 21.9 % of patients improved to NYHA I functional class. In addition, among the patients from the 2nd group, only 11.9 % had NYHA III functional class, and none of the patients corresponded to NYHA IV functional class, while in the 1st group, more than half of patients corresponded to NYHA III (41.6 %) and IV (10.4 %) functional class.

The 2nd group of patients showed a significant improvement in EDVi (13.2 % lower), EF (13.7% higher), LGSS (26.2 % higher), 6MWT (18.8 % longer) compared to those in the 1st group (*table 2*). A comparative analysis of cardiac MRI results showed that in the

Table 2
Characteristics of the studied groups after six months of treatment

Indicators	The value of the indicator (M±m)		
	1 st group	2 nd group	p
Mean achieved daily dose of Enalapril, mg	33.5 ± 2.6	–	–
Mean achieved daily dose of S/V, mg	–	320.5 ± 24.8	–
Mean achieved dose of Carvedilol, mg	39.5 ± 4.7	36.8 ± 4.5	>0.05
Mean dose of Eplerenone, mg	21.5 ± 2.1	22.5 ± 2.3	>0.05
Mean dose of Torasemide, mg	4.15 ± 0.35	4.24 ± 0.35	>0.05
Mean systolic blood pressure	115.3 ± 7.2	122.1 ± 7.2	>0.05
Mean diastolic blood pressure	68.5 ± 5.1	67.4 ± 5.7	>0.05
Serum creatinine level, mmol/l	69.5 ± 5.4	74.2 ± 5.6	>0.05
Serum K ⁺ level, mmol/l	4.75 ± 0.31	4.72 ± 0.27	>0.05
NYHA functional class, %			
I	21.9	60.0	–
II	27.1	30.1	–
III	41.6	11.9	–
IV	10,4	–	–
6MWT, m	298.2 ± 26.7	397.2 ± 29.4	<0.01
LV EDVi, ml/m ²	94.7 ± 5.4	82.2 ± 5.1	<0.05
LV EF, %	41.5 ± 2.4	48.1 ± 2.5	<0.05
LGSS, %	8.64 ± 0.63	11.71 ± 0.81	<0.01
CGSS, %	8.90 ± 0.82	10.54 ± 1.08	>0.05
RGSS, %	18.35 ± 2.64	21.2 ± 2.76	>0.05
Number of LV segments with inflammatory changes	3.14 ± 0.28	2.47 ± 0.27	<0.05
Number of LV segments with LGE	4.14 ± 0.38	3.24 ± 0.36	<0.05
The total number of affected LV segments	7.28 ± 0.53	5.71 ± 0.51	<0.01

NYHA – New York Heart Association; 6MWT – 6 Minute Walk Test; LV – Left Ventricle; EDVi – End-Diastolic Volume Index; EF – Ejection Fraction; LGSS – Longitudinal Global Systolic Strain; CGSS – Circumferential Global Systolic Strain; RGSS – Radial Global Systolic Strain; LGE – late Gadolinium Enhancement.

2nd group of patients, the number of LV segments with inflammatory lesions and the number of those in which DE was detected was 21.3 and 21.7 % less, respectively; also, the total number of affected LV segments was significantly less (21.4 %) compared to those in the 1st group.

Therefore, after six months of treatment, patients in the S/V group demonstrated significantly better results versus patients in the enalapril treatment group: reduced LV dilation, improved left ventricular contractility as indicated by LVEF and LGSS, and better exercise tolerance.

The analysis of results in the 1st group showed that after six months of enalapril treatment 25 patients

(52.1 %) did not show significant differences between baseline and 6-month follow-up in echocardiographic parameters: they still had reduced LVEF (35.7±2.3 %) and LGSS (7.32±0.51 %); NYHA functional class ≥ III, significant LV dilatation (LV EDVi 107.8±6.9 ml/m²). The number of LV segments with LGE and the total number of affected LV segments was 6.31±0.54 and 8.49±0.62, respectively. These patients (group 1A) were switched to S/V after a minimum of 36 hours from ACEi withdrawal, initially prescribed at 48/52 mg dose bid and up-titrated to dose 97/103 mg bid. Patients who experienced improvement in structural and functional parameters continued treatment with enalapril 20 mg bid (1B group, n=23).

Table 3

Differences in echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters after 12-month follow-up

Indicators	The value of the indicator (M±m)		
	1A group	1B group	2 nd group
LV EDVi, ml/ml	87,3 ± 5,9	88,8 ± 5,7	76,4 ± 5,7 *
LVEF, %	44,2 ± 2,4	43,3 ± 2,6	50,6 ± 2,6 *°
LGSS, %	10,15 ± 0,79 *	8,19 ± 0,78	12,31 ± 0,84 **°
CGSS, %	9,06 ± 0,98	8,45 ± 0,83	10,06 ± 0,98
RGSS, %	17,23 ± 2,45	17,01 ± 2,51	21,23 ± 2,85
Number of LV segments with inflammatory changes	2,54 ± 0,27	2,65 ± 0,26	2,23 ± 0,24
Number of LV segments with LGE	4,37 ± 0,39 *	5,32 ± 0,41	2,84 ± 0,42 **°
The total number of affected LV segments	6,91 ± 0,51	7,97 ± 0,54	5,07 ± 0,46 **°

The difference in indicators is statistically significant compared to those in the 1B group: * – p<0.05; ** – p<0.01. The difference in indicators is statistically significant compared to those in the 1A group: ° – p<0.05. LV – Left Ventricle; EDVi – End-Diastolic Volume Index; EF – Ejection Fraction; LGSS – Longitudinal Global Systolic Strain; CGSS – Circumferential Global Systolic Strain; RGSS – Radial Global Systolic Strain; LGE – Late Gadolinium Enhancement.

After 12 months of treatment with S/V, 1A group patients showed significant positive dynamics of indicators of the structural and functional state of the heart: the value of LVEF and LGSS increased by 19.2 % and 27.9 %, respectively, LV EDVi decreased by 19.0 %. The number of LV segments in which LGE was detected decreased by 30.7 %, and the total number of affected LV segments also decreased from (8.49±0.62) to (6.91±0.51) segments (p<0.05). In addition, the replacement of ACE inhibitors with the S/V after six months of treatment made it possible to improve the result of the 6MWT: the walking distance increased from 257.8±22.9 m to 325.1±24.8 m (p<0.01).

After 12 months of follow-up, the results of treatment in all studied groups were analysed, and it was found that the best response to RAAS blockers was achieved in the 2nd group of patients who were prescribed the S/V from the baseline (Table 3). These patients, after 12 months of treatment, were characterised by better LV contractility compared to the patients of the 1A and 1B groups, which was evidenced by the practically normal average value of LVEF and a significantly higher value of LGSS. The differences were observed against the background of a smaller number of both segments with the presence of LGE and a smaller total number of affected LV segments in the 2nd group. No significant differences in LGSS and RGSS values were seen between the groups after 12 months of follow-up.

The comparative analysis of indicators of the structural and functional state of the heart in the 1A group showed that after switching from enalapril to

S/V after 12 months of observation, the values of EF and EDVi of LV corresponded to the average level of those in 1B group (Table 3). Furthermore, in 1A group patients after six months of S/V, the value of LGSS was significantly higher, and the number of LV segments with LGE was significantly less compared to 1B group.

In order to establish independent prognostic factors that are predictors of effectiveness and may serve as indications for priority prescription of S/V, multivariate regression analysis was performed in group 1A and a multivariate model was created. The regression model looked as follows:

$$y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n,$$

where y – represents the initial function of the model (efficiency of prescribing the S/V instead of ACE inhibitors as a component of HF therapy as a priority RAAS blocker in patients with severe AM), x_1, \dots, x_n – represent independent variables (limit values of the factors determined during the initial study), a_0, \dots, a_n – are the model coefficients.

According to the values of the β coefficients, the greatest contribution to the future effectiveness of prescribing the S/V instead of ACE inhibitors according to the results of the 6-month treatment course had the following indicators determined during the 1st month from the onset of the disease before prescribing of the treatment: reduced LVEF ≤ 40 % ($\beta=0.601$; $p=0.016$); significant reduction of LV LGSS and CGSS – ≤ 8.5 ($\beta=0.687$; $p=0.012$) and ≤ 9.0 % ($\beta=0.611$; $p=0.024$), respectively; significant LV dilatation – LV EDVi ≥ 102 ml/m² ($\beta=0.712$; $p=0.006$); NYHA functional class \geq III according to the results of the 6MWT ($\beta=0.425$; $p=0.047$); delayed contrast in ≥ 5.0

LV segments according to cardiac MRI ($\beta=0.548$; $p=0.031$).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study suggesting significant advantages of S/V over enalapril in patients with AM and HF with severe left ventricular dysfunction during 12-month follow-up.

Specifically, the positive impact of the S/V on improving the structural and functional state of the heart, such as a notable increase in LVEF and LGSS, along with a reduction in LV EDVi, was particularly evident in the 1A group of patients with insufficient response to enalapril treatment. These findings align with numerous prospective studies that have highlighted the benefits of this combination in the comprehensive management of HF [11, 18, 22, 23]. As a result, S/V has been incorporated into contemporary guidelines for treating chronic HF [17].

Nevertheless, studies devoted to the effectiveness of the S/V in patients with AM, accompanied by significant dilatation and impairment of LV systolic function and the development of HF with reduced EF, have not been conducted to date. Our study contributes to understanding the superior effectiveness of S/V compared to enalapril, primarily attributed to a reduction in the number of LV segments showing delayed contrast, indicative of fibrotic/necrotic changes in the myocardium. These changes often contribute to persistent LV contractility impairment and hinder its reverse remodeling despite optimal drug therapy for HF.

Additionally, international studies have also highlighted the antifibrotic and anti-inflammatory effects of the S/V, particularly relevant in the context of AM [4, 15, 23].

The early indicators of higher efficiency of the S/V versus enalapril identified in our study using multivariate regression analysis will make it possible to make a timely correction of HF drug therapy in patients with AM and in numerous clinical situations to make a decision to prescribe the S/V combination as starting therapy. Prospects for further studies of the S/V in patients with AM should include conducting multicenter randomised clinical trials with analysis of its efficacy and safety and impact on classic endpoints, such as the frequency of hospitalisations and death.

CLINICAL CASE

We present a clinical case that demonstrates the importance of timely prescription of HF treatment to patients with AM. Patient L., 38 years old, combatant was hospitalised in July 2023 at M.D. Strazhesko National Scientific Center of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine NAMS Ukraine with complaints of shortness of breath during moderate physical exertion, palpitations, fatigue, reduced tolerance to physical exertion, bilateral edema of the feet and shins. From the anamnesis, it is known that she got sick 3–4 weeks after acute viral infection and hypothermia.

The 6MWT showed 258 m, corresponding to NYHA III functional class. Echocardiography revealed dilatation and diffuse hypokinesis, resulting in

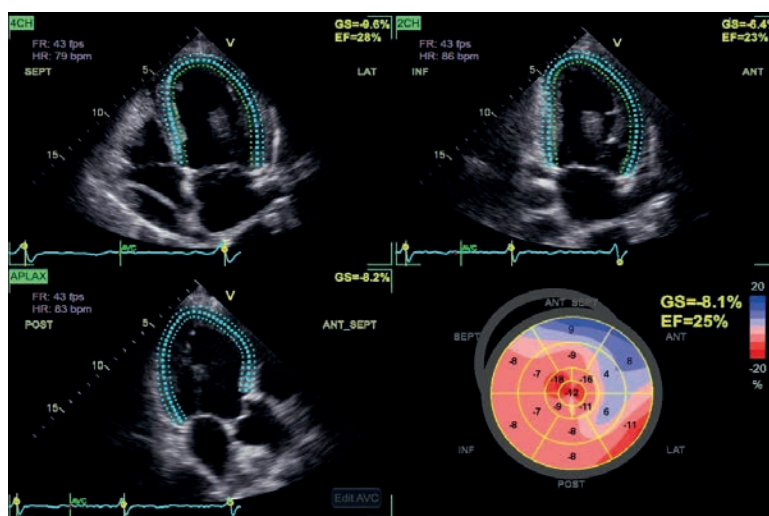


Fig. 1. Baseline echocardiography in patient L. STEchocardiography showed significant impairment of LGSS and LVEF.

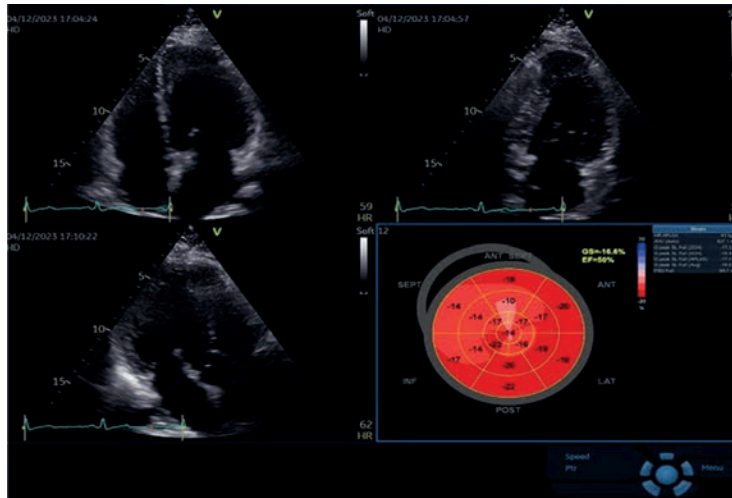


Fig. 2. Echocardiography in patient L. after six months of S/V treatment.

decreased LVEF to 25.0 %, LGSS and GCSS to 8.1 % and 8.8 %, respectively, and LV EDVi was 106.2 ml/m² (Fig. 1). Cardiac MRI indicated signs of diffuse myocarditis with damage of at least eight segments of the LV, along with the simultaneous presence of all 3 Lake Louise criteria (Fig. 1). These findings collectively met all the criteria established in our study, supporting the priority prescription of the S/V as RAAS blocker in HF treatment. The dose of S/V 50 mg twice a day was prescribed and up-titrated to the target of 200 mg twice a day. Also, Carvedilol was prescribed in the dose 6.25 mg twice a day with further up-titration to target 25 mg twice a day; Eplerenone and Torasemide were administered once a day in doses 25 and 5 mg, respectively. Target doses of S/V and Carvedilol were achieved in 60 days.

Significant positive changes were noted after six months: LVEF increased to 50 %, and LV LGSS improved to 16.6 % (Fig. 2). Cardiac MRI showed no signs of the inflammatory process, with delayed contrast noted only in 2 segments of the LV intramurally, indicating residual fibrotic changes. The patient's clinical condition improved significantly, with reduced complaints of shortness of breath and palpitations, disappearance of leg swelling, and a 6MWT distance of 490 m, corresponding to NYHA I functional class.

The presented clinical case demonstrates the effectiveness of the timely prescription of S/V which resulted in reverse heart structural and functional remodeling in a patient with severe AM.

CONCLUSIONS

1. In patients with a severe course of myocarditis, the initial S/V prescription for heart failure with reduced ejection fraction treatment showed higher effectiveness compared to ACE inhibitors in terms of improving contractility and reducing LV dilatation, as well as improving the NYHA functional class.

2. In lack of ACE inhibitors effectiveness, sacubitril/valsartan is advisable for intake for faster restoration of LV contractile function, reduction of LV dilatation and improvement of heart failure functional class by reducing the number of LV segments affected by inflammatory and fibrotic lesions

3. The basis of the higher efficiency of treatment with the sacubitril/valsartan versus ACE inhibitors was its antifibrotic and anti-inflammatory effects, which caused a reduction in the volume of LV lesions according to cardiac MRI and, as a result, a faster recovery of LV contractility.

4. Based on regression analysis, a set of factors was established that prove the expediency of prescribing the sacubitril/valsartan as initial therapy for heart failure in patients with severe acute myocarditis: reduced LV ejection fraction – ≤ 40 %; reduction of longitudinal and circular global LV systolic deformation – ≤ 8.5 and ≤ 9.0 %, respectively; pronounced LV dilatation – end-diastolic volume index ≥ 102 ml/m²; III or higher functional class of heart failure; the presence of delayed enhancement in ≥ 5.0 segments of the LV according to cardiac MRI data.

There is no conflict of interest.

Author contribution: conception and design – E.N., V.K.; collection of material – Ie.T., I.H., R.K., O.D.; database creation – A.S., Ie.T., I.H.; statistical analysis of results – S.Ch., A.S., R.K.; article writing – E.N., S.Ch., A.S.; editing of the article – V.K., E.N., S.Ch.

References

- Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychoy OS, editors. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. 6th ed. Kyiv: Chetverta khvyliia; 2023. s. 159-64, 321-55. Ukrainian.
- Kovalenko V M, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kirichenko RM. [Diagnosis and treatment of myocarditis. Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiology]. Ukr J Cardiol. 2021 Sep. 9;28(3):67-88. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>. Ukrainian.
- Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2020;13:e007405. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>.
- Bolla GB, Fedele A, Faggiano A, Sala C, Santangelo G, Carugo S. Efects of Sacubitril/Valsartan on biomarkers of fibrosis and infammation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. BMC Cardiovasc Disord. 2022; 22:217. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02647-0>.
- Brociek E, Tyminska A, Giordani AS, Caforio AL, Wojnicz R, Grabowski M, Ozieranski K. Myocarditis: Etiology, Pathogenesis, and Their Implications in Clinical Practice. Biology. 2023;12:874. <https://doi.org/10.3390/biology12060874>.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliu T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2013;34(33):2636-48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>.
- Cemin R, Casablanca S, Foco L, Schoepf E, Erlicher A, Di Gaetano R, Ermacora D. Reverse Remodeling and Functional Improvement of Left Ventricle in Patients with Chronic Heart Failure Treated with Sacubitril/Valsartan: Comparison between Non-Ischemic and Ischemic Etiology. J Clin Med. 2023;12:621. <https://doi.org/10.3390/jcm12020621>.
- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018;72(24):3158-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>.
- Gao Q, Yi W, Gao C, Qi T, Li L, Xie K, Zhao W, Chen W. Cardiac magnetic resonance feature tracking myocardial strain analysis in suspected acute myocarditis: diagnostic value and association with severity of myocardial injury. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):162. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03201-2>.
- Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, Cuddy S, Aghayev A, Steigner M, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterisation in risk stratifying patients with suspected myocarditis. JACC. 2017;70(16):1964-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.050>.
- Hernandez AV, Pasupuleti V, Scarpelli N, Malespini J, Banach M, Bielecka-Dabrowa AM. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in heart failure compared to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Med Sci. 2023;3:565-76. <https://doi.org/10.5114/aoms/159113>.
- Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(23):2614-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.011>.
- Hutt E, Kaur S, Jaber WA. Modern tools in cardiac imaging to assess myocardial inflammation and infection. Eur Heart J Open. 2023;3(2):oead019. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead019>.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-38. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- Liang W, Xie BK, Ding PW, Wang M, Yuan J, Cheng X, Liao YH, Yu M. Sacubitril/Valsartan Alleviates Experimental Autoimmune Myocarditis by Inhibiting Th17 Cell Differentiation Independently of the NLRP3 Inflammasome Pathway. Front Pharmacol. 2021;12:727838. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.727838>.
- Mandoli GE, Cameli M, Pastore MC, Loiacono F, Righini FM, D'Ascenzi F, Focardi M, Cavigli L, Lisi M, Bisleri G, Dokollari A, Bernazzali S, Maccherini M, Valente S, Henein MY. Left ventricular fibrosis as a main determinant of filling pressures and left atrial function in advanced heart failure. Eur Heart J – Cardiovasc Imaging. 2024;25(4):446-53. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead340>.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the

- diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
18. Shi YJ, Yang CG, Qiao WB, Liu YC, Dong GJ. Sacubitril/valsartan attenuates myocardial inflammation, hypertrophy, and fibrosis in rats with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Pharmacol*. 2023;961:176170. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176170>.
 19. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hübner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x.
 20. Tschöpe C, Diez J. Myocardial fibrosis as a matter of cell differentiation: opportunities for new antifibrotic strategies. *Eur Heart J*. 2019;40:979-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy307>.
 21. Zannad F, Ferreira JP. Is Sacubitril/Valsartan Antifibrotic? *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):807-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.041>.
 22. Zhang M, Zou Y, Li Y, Wang H, Sun W, Liu B. The history and mystery of sacubitril/valsartan: From clinical trial to the real world. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1102521. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1102521>.
 23. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K, Packer M, McMurray JJV, Shi V, Lefkowitz M, Rouleau J. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):795-806. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.042>.

Вибір блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи для лікування серцевої недостатності при гострому міокардиті

О.Г. Несукай, В.М. Коваленко, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, Є.Ю. Тітов, Й.Й. Гіреш, О.В. Дмитриченко, А.Б. Сливна

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

Мета – оцінити ефективність сакубітрілу/валсартану та еналаприлу для лікування серцевої недостатності (СН) у хворих з тяжким перебігом міокардиту зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) на основі динамічного аналізу структурно-функціонального стану серця.

Матеріали і методи. Дослідження ґрунтується на результатах обстежень 90 хворих із тяжким перебігом гострого міокардиту (ГМ) зі зниженою ФВ ЛШ $\leq 40\%$. Хворі були розподілені на 2 групи: 1-ша група – 48 хворих із ГМ, які в комплексі терапії СН отримували інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) еналаприл; 2-га група – 42 хворих із ГМ, які в комплексі оптимальної медикаментозної терапії СН замість еналаприлу отримували комбінацію сакубітрілу/валсартан. Усім хворим проводили тест із 6-хвилинною ходьбою, ехокардіографію (ЕхоКГ) зі спекл-трекінг методикою, магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця. Обстеження проводили тричі: в 1-й місяць від початку симптомів ГМ до призначення медикаментозної терапії, через 6 та 12 місяців спостереження. Частина пацієнтів з 1-ї групи, а саме 25 (52,1 %) хворих, в яких застосування іАПФ виявилось неефективним, через 6 місяців була переведена на прийом комбінації сакубітрілу/валсартан (1А група).

Результати та обговорення. Через 6 місяців лікування у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю були кращі показники структурно-функціонального стану серця, що характеризують скоротливу здатність та об'єм порожнини ЛШ, більші величини ФВ та поздовжньої глобальної деформації ЛШ відповідно на 13,7 та 26,2 %, менший на 13,2 % індекс кінцевої діастолічної об'єму (іКДО) ЛШ, а також менша на 21,7 % кількість сегментів ЛШ, в яких на МРТ серця виявлялися відстрочене контрастування. Через 6 місяців прийому комбінації сакубітрілу/валсартан у хворих 1А групи також було досягнуто покращення структурно-функціонального стану серця: величини ФВ та поздовжньої глобальної деформації ЛШ зросли на 19,2 % та 27,9 % відповідно, а іКДО ЛШ зменшився на 19,0 %; кількість сегментів ЛШ, у яких при проведенні МРТ серця визначалося відстрочене контрастування, зменшилась на 30,7 %. За допомогою регресійного аналізу було встановлено комплекс факторів, що визначають пріоритетність призначення комбінації сакубітрілу/валсартан як стартової терапії у хворих із тяжким перебігом міокардиту: наявність зниженої ФВ ЛШ $\leq 40\%$; виражене зниження поздовжньої та циркулярної глобальної деформації ЛШ $\leq 8,5$ та $\leq 9,0\%$ відповідно; виражена дилатація ЛШ – іКДО ЛШ ≥ 102 мл/м²; наявність III функціонального класу СН або вище; наявність відстроченого контрастування в $\geq 5,0$ сегментах ЛШ за даними МРТ серця.

Висновки. У хворих з тяжким перебігом міокардиту комбінація сакубітрілу/валсартан, призначена як стартова терапія, показала більшу ефективність порівняно з іАПФ щодо поліпшення скоротливої здатності і зменшення дилатації ЛШ, а також покращення функціонального класу СН. Визначено комплекс факторів, що засвідчують доцільність призначення комбінації сакубітрілу/валсартан як стартової терапії СН у хворих із ГМ.

Ключові слова: гострий міокардит, серцева недостатність, оптимальна медикаментозна терапія, комбінація сакубітрілу/валсартан, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

УДК 616.12008.64005.6

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.2.4152>

Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику

В.Й. Целуйко¹, Р.Н. Аскеров²¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна² КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради

Мета – визначити фактори, що впливають на госпітальну летальність, у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) невисокого ризику.

Матеріали і методи. Було проведено ретроспективний аналіз 635 медичних карток пацієнтів, що були госпіталізовані до КНП «МКЛ № 8» ХМР з 01.01.2017 до 01.01.2023 з діагнозом ТЕЛА, що був верифікований за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії легеневих артерій з контрастуванням та/або за даними аутопсій. З-поміж 635 пацієнтів 530 мали невисокий ризик. Пацієнти з невисоким ризиком були розподілені на групи: I – 479 (90,4 %) пацієнтів, що були виписані з покращанням стану, II – 51 (9,6 %) пацієнт, що помер під час госпіталізації. Проаналізовано клініко-анамнестичні, лабораторно-інструментальні параметри. Проведено статистичний аналіз даних.

Результати. Визначено незалежні фактори за даними багатофакторного векторного аналізу, асоційовані з госпітальною смертністю в пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику: наявність фібриляції передсердь (ФП), ожиріння, венозних тромбоемболій (ВТЕ) в анамнезі, нижчі рівні сатурації крові киснем, систолічного артеріального тиску (САТ), вищий рівень тиску в легеневій артерії, частота скорочень серця (ЧСС) ≥ 110 за 1 хв. Також було проведено ROC-аналіз, де було визначено порогові значення чинників, що пов'язані з госпітальною смертністю пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику: САТ ≤ 124 мм рт. ст., ЧСС ≥ 110 за 1 хв, тиск у легеневій артерії ≥ 54 мм рт. ст. Вплив ФП на госпітальну летальність у пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику демонструє модель Каплана – Меєра.

Висновки. Виявлено чинники, що асоціюються з госпітальною смертністю в пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику, а саме: вік > 54 років, САТ ≤ 124 мм рт. ст., наявність ВТЕ в анамнезі, ожиріння, ФП; рівень сатурації крові ≤ 87 %, рівень тиску у легеневій артерії ≥ 54 мм рт. ст., ЧСС ≥ 110 за 1 хв.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії невисокого ризику, чинники несприятливого прогнозу, шкала PESI, sPESI, фібриляція передсердь, ожиріння, венозний тромбоемболізм.

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) наразі посідає третє місце після ішемічної хвороби серця та гострих порушень мозкового кровообігу у структурі серцево-судинної смертності. Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні, ТЕЛА залишається актуальною темою:

кожна четверта смерть у світі пов'язана із тромбозами. Приблизно 60 % випадків ТЕЛА виникають у період перебування пацієнта в стаціонарних відділеннях, а сама ТЕЛА є однією з перших причин госпітальної смерті, що можна попередити [1]. Відомо також, що тільки 7 % випадків ТЕЛА діа-

Целуйко Віра Йосипівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
ORCID ID: 0000-0003-4105-1915
E-mail: viratseluyko@karazin.ua

Стаття надійшла до редакції 3 лютого 2024 року

Vira Tseluyko, MD, PhD, Prof., Honored Leader of Science and Technics of Ukraine, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University
ORCID ID: 0000-0003-4105-1915
E-mail: viratseluyko@karazin.ua

Received 03.02.2024

гностовано прижиттєво, а 34 % випадків смертей від цієї патології були раптовими [2, 3].

Згідно із сучасними рекомендаціями для стратифікації ризику при надходженні пацієнтів із гострою ТЕЛА поділяють на групи високого ризику та невисокого ризику. До групи високого ризику відносять пацієнтів із критеріями гемодинамічної нестабільності: зупинка серця з необхідністю проведення серцево-легеневої реанімації; наявність обструктивного шоку чи стійкої гіпотензії зі зниженням систолічного артеріального тиску (САТ) менше ніж 90 мм рт. ст.; зниження САТ ≥ 40 мм рт. ст. від вихідного рівня тривалістю понад 15 хв, не спричинене розвитком аритмії, гіповолемією або сепсисом [1]. Як відомо, клінічний перебіг ТЕЛА високого ризику важчий, з високим рівнем госпітальної летальності 25,4–70 % за даними різних досліджень [4, 5], проте більшу частину пацієнтів із гострою ТЕЛА становлять пацієнти з невисоким ризиком. За даними А. Elias [6], 4 % становлять пацієнти з ТЕЛА високого ризику, а 96 % – невисокого ризику. Для оцінки ризику в пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику насамперед використовують наявність кардіоспецифічних маркерів у крові, а також ознаки дисфункції правого шлуночка (ПШ). Також для стратифікації ризику серед цієї групи пацієнтів з 2014 року була запропонована шкала PESI та її спрощена версія – шкала sPESI, що використовуються і донині. Шкала PESI охоплює такі чинники, як вік, стать, наявність онкологічного захворювання, серцевої недостатності, хронічних захворювань легень, частота серцевих скорочень (ЧСС), рівень САТ, частота дихальних рухів (ЧДР), рівень сатурації крові киснем (SpO_2), температура тіла, наявність порушень свідомості при надходженні. Чоловіча стать, старший вік, наявність серцевої недостатності, хронічних захворювань легень, онкологічного захворювання, порушення свідомості, ЧСС ≥ 110 за 1 хв, САТ < 100 мм рт. ст., ЧДР ≥ 30 за 1 хв, температура тіла $< 36,0$ °C асоціюються з несприятливим перебігом та негативним прогнозом щодо 30-денної смертності [7]. Шкала sPESI охоплює вік, наявність онкологічного захворювання, хронічних захворювань серцево-судинної та дихальної системи, ЧСС, САТ, SpO_2 [8]. Наразі майже 10 років шкали PESI та sPESI використовують без змін чи модифікації, і цікаво: чи впливають інші чинники на перебіг гострої ТЕЛА невисокого ризику, окрім вищенаведених. Питання щодо додаткових чинників, що впливають на госпітальну летальність у пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику, недостатньо вивчені.

Мета дослідження – визначити чинники, що впливають на госпітальну летальність у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 635 медичних карток стаціонарних пацієнтів з діагнозом ТЕЛА, що були послідовно госпіталізовані до КНП «МКЛ № 8» ХМР. Критерієм залучення у дослідження була наявність діагнозу ТЕЛА, що був верифікований за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії (МКТ-ангіографія) та/або за результатами автопсії.

При надходженні пацієнтів до стаціонару проаналізовано значення таких вітальних показників: САТ, ЧСС, ЧДР, температура тіла, SpO_2 . Проаналізовано клініко-анамнестичні дані (вік, стать, анамнез хвороби та життя) з огляду на фактори ризику розвитку ТЕЛА (фактори значного, помірного та низького ризиків), визначення профілю ризику пацієнта (високий – ТЕЛА з гіпотензією (САТ < 90 мм рт. ст. або його зниження ≥ 40 мм рт. ст. тривалістю більше ніж 15 хв, якщо це не викликане розвитком аритмії, гіповолемією або сепсисом; невисокий – ТЕЛА без шоку або артеріальної гіпотензії). Визначено індекси PESI та sPESI в пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику; загальноклінічні (клінічний аналіз крові з розрахунком рівнів еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, базофілів, швидкості осідання еритроцитів) та лабораторні тести (біохімічний аналіз крові з розрахунком рівнів загального білка, альбуміну, креатиніну, сечовини, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, глюкози крові, фракцій білірубіну; коагулограма з розрахунком міжнародного нормалізованого співвідношення, D-димеру, протромбінового часу, фібриногену); кардіоспецифічні біомаркери та наявність ознак дисфункції ПШ.

Серед інструментальних методів дослідження були застосовані електрокардіографічне дослідження, трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) та дуплексне ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок; МКТ-ангіографія легеневих артерій (ЛА). Електрокардіографічне дослідження було проведено на апараті XAI-Медика «Кардіолаб». ЕхоКГ проводили за допомогою Acuson X2000 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом,

визначали товщину міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), діаметр лівого та правого передсердь (ЛП та ПП відповідно), правого шлуночка (ПШ), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), систолічний тиск у легеневій артерії (Р сист у ЛА), діаметр аорти; а також ознаки гострого перенавантаження ПШ: збільшення ПШ, сплющення МШП, розширення нижньої порожнистої вени, ознака «60/60», виявлення наявності тромбів у ПШ. Ультразвукове сканування з доплерографією (ДУЗС) вен верхніх та нижніх кінцівок було проведено на апараті S20Pro. МКТ-ангіографія ЛА була проведена за допомогою Somatom Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) з використанням внутрішньовенного контрастування (томогексол-350) за стандартним протоколом.

Терапія пацієнтів проводили згідно з клінічною настановою «Тромбоемболія легеневої артерії» 2016 року та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 року [1].

Статистичну обробку отриманих даних виконали за допомогою програми Statistica 12.0 та MedCalc. При нормальному розподілі кількісних ознак було розраховано середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Вірогідність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Також було розраховано критерій Манна – Вітні. Відмінності

досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при $p < 0,05$. Оцінку значущості відмінності частот розраховували за допомогою критерію Пірсона. З метою виявлення зв'язку між досліджуваними показниками та порівняння відносного внеску кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної було проведено багатofакторний регресійний логістичний аналіз і розраховано β -коефіцієнт, довірчий інтервал (ДІ), відношення шансів (ВШ).

Серед обмежень проведеного дослідження треба зазначити такі фактори: не у кожного пацієнта було визначено рівні креатинфосфокінази МВ-фракції, тропоніну I, NT-pro-BNP.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За період з 01.01.2017 до 01.01.2023 року було госпіталізовано 635 пацієнтів, серед них 530 хворих мали ТЕЛА невисокого ризику і 105 – високого. Середній вік пацієнтів становив $(60,4 \pm 14,1)$ року: мінімальний вік – 23 роки, максимальний – 91. Середній термін госпіталізації пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику становив $(10,5 \pm 2,8)$ доби. Госпітальна летальність загалом становила 16,4 %, серед пацієнтів з ТЕЛА високого ризику – 48,1 %, невисокого – 9,6 % (рис. 1).

Пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику були розподілені на дві групи: I – 479 (90,4 %) пацієнтів, що

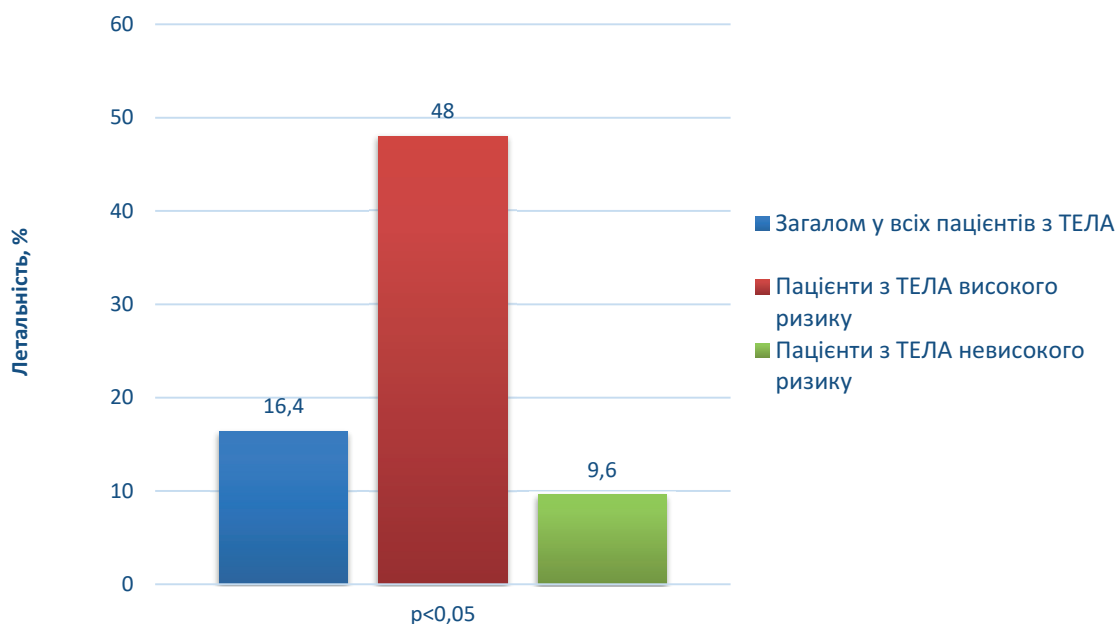


Рис. 1. Порівняння летальності в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від ризику.

Таблиця 1

Порівняльна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії залежно від ризику

Показник	Загалом у пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику (n=530)	I група (n=479)	II група (n=51)	p
Вік	60,4±14,1	59,8±14,2	65,7±12,1	0,01
Переломи нижніх кінцівок, n (%)	22/4,2	21/4,4	1/1,9	0,65
Протезування колінного або стегнового суглобів, n (%)	7/1,3	7/1,5	0	0,82
Політравми	2/0,4	2/0,4	0	0,46
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс), n (%)	13/2,5	9/1,9	4/7,8	0,03
ІМ (до 3 міс), n (%)	14/2,6	11/2,3	3/5,9	0,29
ВТЕ в анамнезі, n (%)	126/23,8	118/24,6	8/15,7	0,16
Травма спинного мозку, n (%)	1/0,2	0	1/1,96	0,17
Артроскопічні операції на колінному суглобі, n (%)	8/1,5	7/1,5	1/1,96	0,75
Автоімунні захворювання, n (%)	26/4,9	21/4,4	5/9,8	0,09
Гемотрансфузія, n (%)	2/0,4	2/0,4	0	0,46
ЦВК, n (%)	4/0,8	4/0,8	0	0,85
Хіміотерапія, n (%)	26/4,9	26/5,4	0	0,17
Застійна СН та ДН, n (%)	117/22,1	105/21,9	12/23,5	0,93
Гормонозамісна терапія, n (%)	17/3,2	17/3,5	0	0,34
ЕКЗ, n (%)	2/0,4	2/0,4	0	0,46
Інфекції, n (%)	61/11,5	51/10,6	10/19,6	0,06
Запальні захворювання кишківника, n (%)	18/3,4	18/3,8	0	0,31
Онкологічне захворювання, n (%)	104/19,6	99/20,7	5/9,8	0,06
Приєм контрацептивів, n (%)	5/0,9	5/1,0	0	0,98
Паралітичний інсульт, n (%)	14/2,6	11/2,3	3/5,9	0,13
Тромбоз поверхневих вен, n (%)	128/24,2	101/21,1	27/52,9	0,0001
Тромбофілія, n (%)	15/2,8	14/2,9	1/1,96	0,96
Ліжковий режим > 3 доби, n (%)	38/7,2	36/7,5	2/3,9	0,5
ЦД *, n (%)	80/15,1	71/14,8	9/17,6	0,74
АГ, n (%)	349/65,8	305/63,7	44/86,3	0,002
ФП, n (%)	75/14,2	58/12,1	17/33,3	0,0001
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи, n (%)	5/0,9	5/1,0	0	0,98
Похилий вік **, n (%)	267/50,4	235/49,1	32/62,7	0,06
Лапароскопічні операції, n (%)	25/4,7	25/5,2	0	0,18
Ожиріння ***, n (%)	121/22,8	99/20,7	22/43,1	0,0005

Таблиця 1. Продовження

Показник	Загалом у пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику (n=530)	I група (n=479)	II група (n=51)	p
Вагітність, n (%)	4/0,8	3/0,6	1/1,96	0,85
Варикозне розширення вен, n (%)	145/27,4	133/27,8	12/23,5	0,52
Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, n (%)	213/40,2	193/40,3	20/39,2	0,88
Оцінка за шкалою PESI				
Клас I (≤ 65 балів), n (%)	121/22,8	119/24,8	2/3,9	0,001
Клас II (66–85 балів), n (%)	152/28,7	139/29,0	13/25,5	0,59
Клас III (86–105 балів), n (%)	119/22,5	103/21,5	16/31,4	0,11
Клас IV (106–125 балів), n (%)	76/14,3	70/14,6	6/11,8	0,73
Клас V (> 125 балів), n (%)	62/11,7	48/10,1	14/27,4	0,0006
Оцінка за шкалою sPESI				
Низький (0), n (%)	210/39,6	206/43,0	4/7,8	0,00001
Високий (≥ 1), n (%)	320/60,4	273/57,0	47/92,2	
Середній бал за шкалою PESI				
ЧСС за 1 хв	91,8 \pm 20,8	91,1 \pm 20,7	98,5 \pm 20,3	0,004
CAT, мм рт. ст.	131,1 \pm 22,0	131,3 \pm 21,0	129,2 \pm 30,4	0,04
SpO ₂ , %	90,2 \pm 7,8	90,9 \pm 6,5	85,8 \pm 12,2	0,004
Температура тіла, °C	36,7 \pm 1,9	36,7 \pm 2,0	36,4 \pm 0,5	0,008

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарда; ВТЕ – венозна тромбоемболія; ДН – дихальна недостатність; ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index; ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ЦВК – центральний венозний катетер; SpO₂ – сатурація крові киснем. * Цукровий діабет 2-го типу, пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу не було. ** Понад 65 років. *** Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м².

були виписані з покращанням загального стану зі стаціонару, II – 51 (9,6 %) пацієнт, що помер під час госпіталізації. Порівняльну клініко-анамнестичну характеристику пацієнтів з гострою ТЕЛА наведено у табл. 1.

Серед пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику більша частина були особи похилого віку (50,4 %), мали артеріальну гіпертензію (65,8 %). Традиційний фактор ризику ТЕЛА – тромбоз глибоких вен (ТГВ) – виявлено менше ніж у половини пацієнтів (40,2 %). Практично у кожного четвертого: вже були випадки венозних тромбоемболій раніше (ВТЕ) (23,8 %), є тромбоз поверхневих вен (24,2 %), є ожиріння (22,8 %), є наявність застійної серцевої недостатності (СН) чи дихальної недостатності (ДН) (22,1 %). Практично у кожного п'ятого було онкологічне захворювання (19,6 %), в кожного шостого – цукровий

діабет (15,1 %), кожного сьомого – фібриляція передсердь (14,2 %).

За результатами порівняння двох груп пацієнтів з II групи були старші за віком ($p=0,013$). Було виявлено відмінності і за іншими факторами ризику: так пацієнти II групи частіше мали ожиріння ($p=0,0005$) та випадки шпиталізації з приводу СН та ФП протягом 3 місяців до епізоду гострої ТЕЛА ($p=0,032$). Серед пацієнтів II групи частіше фіксували і саму ФП (відповідно 12,1 і 33,3 %, $p=0,0001$). За поширеністю ТГВ статистично значущої різниці між двома групами не було. Цікаво, що попри відмінності щодо ожиріння статистично значущої різниці щодо частоти ЦД між двома групами не було, що можливо вказує на негативний вплив жирової тканини на гемостаз та запалення. Також незважаючи на відмінності щодо випадків шпиталізації з приводу СН та ФП протягом 3 місяців до

Таблиця 2

Порівняльна оцінка показників мультиспіральної комп'ютерної томографії легеневих артерій та ехокардіографії в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії

Показник	Загалом (n=530)	I група (n=479)	II група (n=51)	p
ЛЛА*, мм	24,6±3,4	24,4±3,4	27,1±3,5	0,002
ПЛА*, мм	25,3±3,9	25,2±4,0	27,7±3,5	0,005
ЛС*, мм	30,5±4,7	30,4±4,6	34,2±4,0	0,0003
ЛП**, мм	40,3±6,5	40,2±6,5	43,6±7,4	0,05
ПП**, мм	42,5±7,0	42,2±6,9	48,9±6,8	0,00004
ПШ**, мм	30,9±7,9	30,7±7,8	34,9±10,2	0,03
КДР ЛШ**, мм	47,8±7,5	47,8±7,3	49,1±11,6	0,87
КСР ЛШ**, мм	33,1±7,1	33,0±6,7	35,6±12,8	0,96
ЗС ЛШ**, мм	10,6±4,4	10,6±4,4	11,1±1,9	0,03
МШП**, мм	10,6±1,8	10,6±1,7	11,8±2,8	0,02
УО**, мл	64,2±16,1	64,2±15,7	68,0±32,3	0,9
Діаметр аорти**, мм	35,2±3,4	35,2±3,8	35,9±2,0	0,13
Р сист у ЛА**, мм рт. ст.	41,6±16,7	40,7±15,9	59,5±22,2	0,0001
ФВ ЛШ**, %	57,8±8,9	58,0±8,5	53,9±14,0	0,18

ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка; ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перегородка; УО – ударний об'єм; Р сист у ЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка. Результати отримані за допомогою: * – мультиспіральної комп'ютерної томографії легеневих артерій; ** – ехокардіографії.

Таблиця 3

Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз впливу різних факторів на госпітальну летальність у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику

Показник	Залежна складова: летальність			
	β-коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
Мультиваріантний логістичний аналіз ($\chi^2=75,612$, $p=0,0001$)				
ФП	1,55856	4,7127	1,8764–11,8363	0,0004
ВТЕ	1,00737	2,9379	1,0476–8,2389	0,04
SpO ₂	-0,054351	0,9495	0,9134–0,9870	0,004
Вік	0,031586	1,0457	0,9939–1,1003	0,048
Ожиріння	1,19018	0,2806	0,1199–0,6567	0,004
SAT	-0,016313	0,9827	0,9679–0,9976	0,03
Р сист у ЛА	0,043278	1,0482	1,0237–1,0733	0,0002
Інфекційне захворювання	0,80452	0,4780	0,1807–1,2646	0,09
Онкологічне захворювання	0,86461	2,5673	0,8362–7,8820	0,12
ЧСС	0,0092958	1,0093	0,9912–1,0278	0,049

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; ФП – фібриляція передсердь; ВТЕ – венозний тромбоемболізм; ЧСС – частота серцевих скорочень; SpO₂ – сатурація крові киснем; SAT – систолічний артеріальний тиск; Р сист у ЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

епізоду гострої ТЕЛА, статистично значущої різниці щодо наявності застійної СН чи ДН між групами не було, що можливо вказує на несприятливий вплив самої ФП.

Було також зафіксовано відмінності і при стратифікації ризику 30-денної смертності: серед пацієнтів II групи питома вага пацієнтів I класу (дуже низький ризик) була значно меншою ($p=0,001$), а V класу (дуже високий ризик) – більше ($0,0006$). Загалом пацієнти II групи мали більше балів за індексом PESI та sPESI ($p<0,05$). На відміну від пацієнтів I групи, пацієнти II групи мали при надходженні вищу ЧСС ($p=0,004$), нижчі рівні САТ ($0,047$), SpO_2 ($p=0,004$); незначні відмінності і за температурою тіла ($p=0,008$).

При порівнянні лабораторних показників пацієнти II групи мали вищий рівень лейкоцитів (відповідно $(8,5\pm 4,5)$ і $(13,3\pm 7,6) \cdot 10^9/л$, $p=0,000001$) і глюкози крові (відповідно $(6,2\pm 2,0)$ vs $(8,3\pm 4,1)$ ммоль/л, $p=0,0009$).

За результатами МКТ-ангіографії було виявлено певні відмінності: так пацієнти II групи мали більші розміри легеневого стовбура (ЛС) ($p=0,002$), лівої легеневої артерії ($p=0,0003$), правої легеневої артерії ($p=0,005$). Інформації щодо наявності тромбу в правих відділах серця не було. За даними ЕхоКГ також було виявлено такі відмінності: пацієнти II групи мали більші розміри ПП ($p=0,00004$), ПШ ($p=0,03$) та більший Р сист у ЛА ($p=0,0001$), що вірогідно свідчить про більше перевантаження правих відділів серця. У пацієнтів II групи була більша товщина МШП та ЗСЛШ ($p<0,05$). Дані щодо інструментальних показників (ЕхоКГ та МКТ-ангіографія ЛА) пацієнтів I та II груп наведені в *табл. 2*.

Для перевірки та ідентифікації незалежних факторів впливу на госпітальну летальність у пацієнтів з гострою ТЕЛА було проведено мультиваріантний регресійний аналіз (*табл. 3*). Виявлено зв'язки між госпітальною летальністю та рівнями SpO_2 ($p=0,004$), САТ ($0,03$), Р сист у ЛА ($p=0,0002$), ЧСС ($p=0,05$); віком ($p=0,05$); наявністю ФП ($p=0,0004$), ожиріння ($p=0,004$), ВТЕ в анамнезі ($p=0,04$).

Було проведено ROC-аналіз з формуванням кривих для уточнення чутливості та специфічності чинників, зв'язок з якими було доведено та які пов'язані з госпітальною летальністю хворих з гострою ТЕЛА невисокого ризику (*рис. 2*). Як було виявлено, критичним є зниження $SpO_2 \leq 86\%$ (чутливість – $35,3\%$, специфічність – $84,5\%$, $p<0,05$), вік – понад 54 роки (чутливість – $84,3\%$, специфіч-

ність – $31,9\%$, $p<0,05$), Р сист в ЛА – понад 54 мм рт. ст. (чутливість – $62,7\%$, специфічність – $78,7\%$, $p<0,05$), САТ – ≤ 124 мм рт. ст. (чутливість – $62,7\%$, специфічність – $59,5\%$, $p<0,05$), ЧСС – ≥ 110 за 1 хв (чутливість – $33,3\%$, специфічність – $88,7\%$, $p<0,05$).

Такі фактори, як ФП та ожиріння, не підлягали кількісній оцінці та аналізувалися за фактом наявності. Оцінку виживання пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику залежно від наявності ФП продемонстровано наочно сформованою нами моделлю Каплана – Меєра ($p=0,000001$) (*рис. 3*).

Отже, з огляду на наші дані можна припустити, що в пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику вік > 54 роки, наявність ВТЕ в анамнезі, Р сист у ЛА > 54 мм рт. ст., САТ ≤ 124 мм рт. ст., ЧСС ≥ 110 за 1 хв, наявність ожиріння та ФП асоціюються з гіршим прогнозом на госпітальному етапі.

ОБГОВОРЕННЯ

Більша частина пацієнтів з ТЕЛА є невисокого ризику – і відповідно до рекомендацій розподіл цих хворих проводять на основі наявності дисфункції ПШ (за даними ЕКГ, ЕхоКГ, МКТ) та підвищення кардіоспецифічних біомаркерів (насамперед тропоніну) – це визначає короткостроковий ризик смерті в цих пацієнтів, а також впливає на тактику терапії. Також традиційно для пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику для стратифікації ризику смерті використовують шкали PESI та sPESI. Дані, отримані у нашому дослідженні, мають певні відмінності. Передусім маємо зазначити, що ми не маємо на меті знівелювати чинні шкали для стратифікації ризику в пацієнтів із гострою ТЕЛА невисокого ризику, але виявити, які фактори впливають на госпітальну летальність серед пацієнтів із гострою ТЕЛА невисокого ризику в нашій популяції.

Для наочного порівняння наводимо шкали PESI, sPESI з нашими результатами у *табл. 4*.

Щодо самих шкал PESI, sPESI, за результатами дослідження D. Aujesky та співавторів [7], було виявлено чинники, що впливали на 30-денну смертність у пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику (що і стало основою для формування шкали PESI), а саме: вік, чоловіча стать, ЧСС ≥ 110 за 1 хв, САТ < 90 мм рт. ст., наявність онкологічного захворювання, наявність хронічних захворювань легень, наявність серцевої недостатності, ЧДР ≥ 30 за 1 хв, порушення свідомості при надходженні (*див. табл. 4*). З аналізу самого дослідження невідомо,

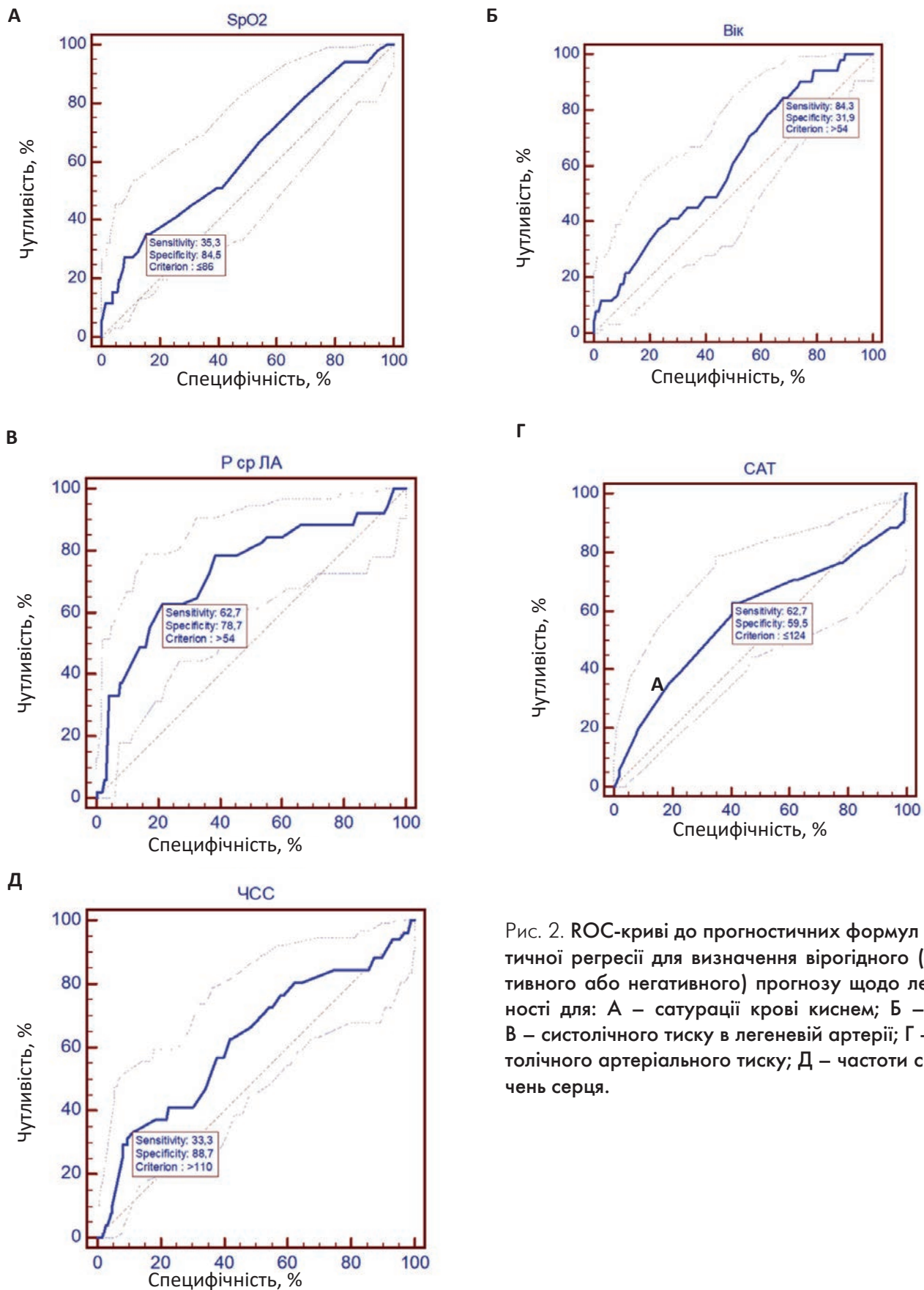


Рис. 2. ROC-криві до прогностичних формул логістичної регресії для визначення вірогідного (позитивного або негативного) прогнозу щодо летальності для: А – сатурації крові киснем; Б – віку; В – систолічного тиску в легеневій артерії; Г – систолічного артеріального тиску; Д – частоти скорочень серця.

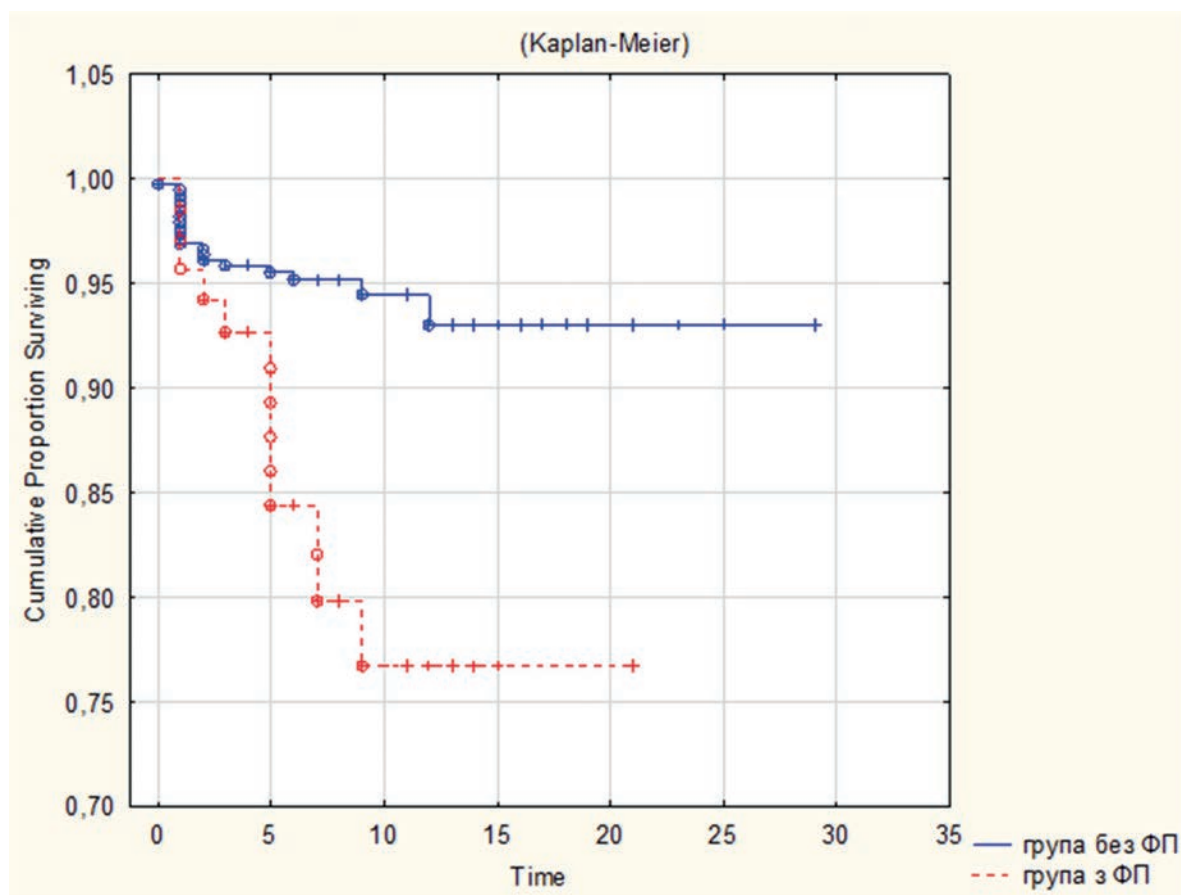


Рис. 3. Показники кумулятивного виживання пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику залежно від наявності фібриляції передсердь.

чи враховували автори інші супутні клінічні стани, такі як ФП, ожиріння, епізоди ВТЕ раніше тощо (інформація відсутня).

У 2010 році D. Jiménez та співавтори [8] у своєму дослідженні запропонували спрощену версію чинної на той час шкали PESI, в якій було виокремлено певні клінічні характеристики (знову ж таки на базі PESI): вік > 80 років, ЧСС ≥ 110 за 1 хв, САТ < 100 мм рт. ст., наявність онкологічного захворювання, наявність хронічного захворювання серцево-судинної та дихальної систем, $SpO_2 < 90\%$ (див. табл. 4), де 0 балів – низький ризик, 1 і більше – високий ризик. Автори дослідження мали на меті спростити стратифікацію ризику в пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику, але немає інформації, чи враховували дослідники інші клінічні стани (знову ж таки повертаючись до таких факторів, як ожиріння, наявність ФП, історію перенесених ВТЕ і т. д.). Маємо також зазначити, що шкала sPESI, як і PESI, прогнозує ризик 30-денної летальності пацієнтів з гострою ТЕЛА.

За результатами нашого дослідження серед факторів ризику несприятливого перебігу в пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику в нашій популяції є вік > 54 роки, наявність ВТЕ в анамнезі, ожиріння, САТ ≤ 124 мм рт. ст., $SpO_2 \leq 86\%$, ФП, Рсист в ЛА > 54 мм рт. ст., ЧСС ≥ 110 за 1 хв.

За даними популяційних досліджень вік асоціюється з ризиком розвитку ТГВ, ТЕЛА. Так за даними J. Bělohávek та співавторів велика кількість випадків ТЕЛА трапляється саме після 60 років, а найвища захворюваність за даними автопсій – віком від 70 до 80 років [9]. Мало того, з віком не тільки збільшується кількість випадків гострої ТЕЛА, а погіршується її перебіг [10]. Водночас за даними Ayla Cash [11] за 1999–2019 роки смертність від гострої ТЕЛА незалежно від ризику збільшилась серед осіб віком від 25 до 69, тоді як смертність серед пацієнтів віком понад 70 років зменшилась. За нашими результатами серед пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику вік ≥ 54 роки асоціюється з несприятливим перебігом.

Таблиця 4

Порівняння виявлених нами чинників з факторами, врахованими у шкалах PESI, sPESI

Шкала PESI (фактори, що впливають на смертність упродовж 30 днів)	Шкала sPESI	Виявлені чинники
Вік	Вік > 80 років	Вік > 54 роки
ЧСС \geq 110 за 1 хв	ЧСС \geq 110 за 1 хв	ЧСС \geq 110 за 1 хв
CAT < 90 мм рт. ст.	CAT < 100 мм рт. ст.	CAT \leq 124 мм рт. ст.
SpO ₂ < 90 %	SpO ₂ < 90 %	SpO ₂ \leq 86 %
Онкологічне захворювання	Онкологічне захворювання	Ожиріння
Хронічні захворювання легень	Хронічні захворювання серцево-судинної та дихальної систем	ФП
Серцева недостатність		СТЛА > 54 мм рт. ст.
ЧДР \geq 30 за 1 хв		ВТЕ в анамнезі
Порушення свідомості при надходженні		
Температура тіла 36 °C		
Чоловіча стать		

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; ЧСС – частота серцевих скорочень; CAT – систолічний артеріальний тиск; SpO₂ – сатурація кисню; ФП – фібриляція передсердь; Р сист у ЛА – систолічний тиск у легеневої артерії; ЧДР – частота дихальних рухів; ВТЕ – венозний тромбоемболізм.

Дещо складною є ситуація щодо ожиріння, яке є одним із факторів розвитку ТЕЛА [1, 12–16]. Ризик розвитку ТЕЛА на тлі ожиріння у 6,2 раза більше (особливо у людей віком понад 50 років), ніж у пацієнтів без ожиріння [12]. Але як свідчать певні дослідження, незважаючи на негативний вплив ожиріння на серцево-судинну систему, підвищення ризику ТЕЛА, ФП та інших захворювань, смертність у пацієнтів з ТЕЛА та ожирінням нижча, ніж у пацієнтів без ожиріння як у госпітальному, так і позагоспітальному періодах, що отримало назву як «obesity paradox» [14–16], що не збігається з результатами нашої роботи. З огляду на суперечливість даних, цей аспект потребує глибшого вивчення.

Що стосується ще одного чинника, що впливав на перебіг ТЕЛА, – ФП. Наразі існує чимало суперечливих робіт щодо впливу ФП на частоту виникнення ТЕЛА, її перебіг та прогноз у таких пацієнтів. ФП, незалежно від типу, погіршує прогноз у пацієнтів з ТЕЛА [17]. Ба більше, ФП також погіршувала прогноз та збільшувала летальність протягом 90 діб у пацієнтів із ТЕЛА [18]. ФП, особливо що виникла *de novo*, також погіршує перебіг ТЕЛА [19]. Серед останніх публікацій маємо виокремити результати нашої роботи, де серед пацієнтів з ТЕЛА високого ризику ФП статистично значущо не була пов'язана зі збільшенням

летальності [20]. Вірогідно, що в пацієнтів з гострою ТЕЛА високого ризику статистично значущо спрацьовують інші більш негативні процеси, ніж вплив ФП. Водночас, як демонструють наші результати, ФП має статистично значущий негативний вплив у пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику. З іншого боку, є дослідження, що заперечують вплив ФП на ТЕЛА [21]. Проте маємо зазначити, що у дослідженні більша частина пацієнтів, що мала ФП, приймала оральні антикоагулянти. Вірогідно, що саме це і вплинуло на кінцеві результати дослідження. За нашими даними практично всі пацієнти, що мали ФП, що існувала до гострої ТЕЛА, не приймали оральні антикоагулянти (або взагалі не приймали, або не регулярно).

Порівнюючи наші результати зі шкалами PESI, sPESI, виникає питання, чому наявність онкологічного захворювання не була статистично значущим чинником, що також впливав на госпітальну летальність. Можливим поясненням цього є більш віддалений (більше ніж період госпіталізації, що в середньому тривав (10,5 \pm 2,8) доби) вплив онкологічного захворювання на прогноз у таких пацієнтів. Маємо зазначити, що наші дані свідчать про фактори, що збільшують летальність протягом госпіталізації, а шкали PESI, sPESI характеризують 30-денний прогноз.

ВИСНОВКИ

1. На підставі ретроспективного аналізу історій хвороби 530 пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику, верифікованою за результатами комп'ютерної томографії, були виявлені чинники, пов'язані з несприятливим перебігом (смертю в госпітальний період), а саме – вік, ожиріння, зниження систолічного артеріального тиску, сатурації крові киснем, підвищення частоти скорочень серця, тиску в легеневій артерії та наявність фібриляції передсердь.

Конфлікту інтересів немає.

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

2. За допомогою ROC-аналізу визначенні межові рівні змінних показників, що збільшують ризик госпітальної смерті в пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику: сатурація крові киснем $\leq 86\%$, вік > 54 роки, систолічний тиск у легеневій артерії > 54 мм рт. ст., систолічний артеріальний тиск ≤ 124 мм рт. ст., частота скорочень серця ≥ 110 за 1 хв.

3. Наявність фібриляції передсердь у хворих з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику згідно з моделлю Каплана – Меєра збільшує госпітальну смертність на 18 %.

Література

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Binle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 21 Jan;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64. PMID: 17938798.4.
3. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e368-e454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001029>.
4. Ebner M, Sentler C, Harjola VP, Bueno H, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, Eckardt KU, Konstantinides SV, Lankeit M. Outcome of patients with different clinical presentations of high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Oct 1;10(7):787-96. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab038>. PMID: 34125186; PMCID: PMC8483764.
5. Theroux CD, Aliotta JM, Mullin CJ. High-Risk Pulmonary Embolism: Current Evidence-Based Practices. *R I Med J* (2013). 2019 Dec 2;102(10):43-7.
6. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Apr 29;6(4):e010324. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010324>.
7. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):1041-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-862OC>.
8. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gymez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010 Aug 9;170(15):1383-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>. PMID: 20696966.
9. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013
10. Lypez-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JJ, Suárez C, Lobo JL, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1046-51. PMID: 16885044.
11. Cash A, Minhas AMK, Pasadyn V, Nazir S, Ariss RW, Gupta R. Trends in pulmonary embolism mortality rates by age group in the United States, 1999–2019. *Am Heart J Plus*. 2022 Feb 12;13:100103. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100103>. eCollection 2022 Jan.
12. Hotoleanu C. Association between obesity and venous thromboembolism. *Med Pharm Rep*. 2020 Apr;93(2):162-168. <https://doi.org/10.15386/mpr-1372>.
13. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh

- M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism, *Respir Investig.* 2019 Jul;57(4):376-9. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.01.003>.
14. Keller K, Hobohm L, Münzel T, Ostad MA, Espinola-Klein C, Lavie CJ, Konstantinides S, Lankeit M. Survival Benefit of Obese Patients With Pulmonary Embolism. *Mayo Clin Proc.* 2019 Oct;94(10):1960-73 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.04.035>.
 15. Eckelt J, Hobohm L, Merten MC, Pagel CF, Eggert AS, Lerchbaumer MH, Stangl K, Hasenfuß G, Konstantinides S, Schmidtmann I, Lankeit M, Ebner M. Long-term mortality in patients with pulmonary embolism: results in a single-center registry. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Jun 14;7(5):100280. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100280>.
 16. Stein PD, Matta F, Goldman J. Obesity and pulmonary embolism: the mounting evidence of risk and the mortality paradox. *Thromb Res.* 2011 Dec;128(6):518-23. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.019>.
 17. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, Løchen ML, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Braekkan SK, Hansen JB. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost.* 2015 Jan;13(1):10-6. <https://doi.org/10.1111/jth.12762>.
 18. Bikdeli B, Jiménez D, Del Toro J, Piazza G, Rivas A, Fernández-Reyes JL, Sampérez B, Otero R, Suricach JM, Siniscalchi C, Martín-Guerra JM, Castro J, Muriel A, Lip GYH, Goldhaber SZ, Monreal M; RIETE Investigators. Association Between Preexisting Versus Newly Identified Atrial Fibrillation and Outcomes of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *J Am Heart Assoc.* 2021 Sep 7;10(17):e021467. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021467>.
 19. Liu D, Shi S, Liu X, Ye T, Wang L, Qu C, Yang B, Zhao Q. Retrospective cohort study of new-onset atrial fibrillation in acute pulmonary embolism on prognosis. *BMJ Open.* 2021 Sep 22;11(9):e047658. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047658>.
 20. Tseluyko V, Yakovleva L, Askierov R, Kurinna M, Kharchenko L, Shylo N. Risk stratification of poor short-term prognosis in patients with high-risk pulmonary embolism. *Emergency medicine.* 2023;19(5):361-9. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>. Ukrainian.
 21. Friberg L, Svennberg E. A diagnosis of atrial fibrillation is not a predictor for pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2020 Nov;195:238-42. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.019>.

Risk factors for adverse outcome among patients with non-high risk pulmonary embolism

V.I. Tseluyko¹, R.N. Askierov²

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv City Clinical Hospital No. 8, Kharkiv, Ukraine

The aim – to determine the factors which have influence on hospital mortality in patients with non-high risk pulmonary embolism (PE).

Materials and methods. We analysed 635 medical cards of patients (pts) with diagnosis «Pulmonary Embolism (PE)» who were hospitalised to Kharkiv City Clinical Hospital No.8. during 01.01.2017 – 01.01.2023. The inclusion criteria was diagnosis «PE» verified by multispiral computed tomography angiography (CTPA) of pulmonary arteries and/or by autopsy. Among the 635 pts, 530 were non-high risk. The non-high risk pts were divided into 2 groups: Group I – pts who were discharged with improved status (479 – 90.4 %), Group II – pts who died during hospitalisation (51 – 9.6 %). Clinical, anamnestic, biochemical, instrumental parameters, mortality rates were measured; statistical analysis was done.

Results and discussion. The independent factors identified by multivariate vector analysis were associated with in-hospital mortality in pts with non-high risk PE: atrial fibrillation (AF), obesity, history of venous thromboembolism (VTE); lower levels of blood oxygen saturation (SpO₂), systolic blood pressure (SBP); higher mean pulmonary arterial pressure (PAP); heart rate (HR) ≥ 110 beats/min. An ROC analysis was also performed to determine the thresholds of factors associated with in-hospital mortality in patients with non-high risk PE: SBP ≤ 124 mm Hg, HR ≥ 110 bts/min, mean PAP ≥ 54 mm Hg. Impact of AF on in-hospital mortality was depicted by Kaplan – Meier.

Conclusions. Several factors were associated with increased in-hospital mortality in patients with non-high risk PE: age > 54 years, SBP ≤ 124 mm Hg, history of VTE, obesity, AF; SpO₂ ≤ 87 %, mean PAP ≥ 54 mm Hg, HR ≥ 110 bpm.

Key words: non-high risk PE, factors of adverse outcome, PESI, sPESI, AF, obesity, VTE.

UDC 616-005.4:616-007.271:577.112.85+616.198:616-055:616-053
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.2.5360>

Gender, clinical and instrumental parallels of Lp(a) levels in patients with very high cardiovascular risk

O.I. Mitchenko, Yu.O. Bila, D.O. Bilyi

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

In recent years it has been established that elevated levels of Lp(a) are an independent genetic risk factor for the development of atherosclerotic cardiovascular diseases and aortic stenosis, however, issues of gender and age characteristics remain controversial.

The aim of study was to analyze the gender characteristics of the relationship between Lp(a) levels and atherogenic changes in the lipid spectrum of the blood, clinical and instrumental characteristics, taking into account damage to the aortic valve and the results of coronary angiography in patients with stable coronary heart disease.

Materials and methods. The 106 patients with chronic coronary heart disease (CAD) were examined. The average age of the subjects was 55.00 ± 1.0 years (95% CI 51.11-58.89), among them: 78 men and 28 women.

The entire cohort of patients was divided depending on the Lp(a) levels: 1 group (n=58) with a Lp(a) level less than 50 mg/dl; 2 group (n=20) with Lp(a) level 50-100 mg/dl; 3 group (n=8) with Lp(a) level 101-150 mg/dl and 4 group (n=20) with Lp(a) level more than 150 mg/dl.

Research methods included: 1. General clinical examination; 2. Laboratory characteristics of lipid (with determination of Lp(a)) and carbohydrate metabolism, as well as standard biochemical parameters; 3. Instrumental examination (electrocardiography, echocardiography, ultrasound peripheral vessels examination, coronary angiography); 4. Mathematical and statistical processing of the results obtained.

Results and conclusions. In patients with CAD verified by clinical-instrumental and coronary angiographic criteria, it is noted that Lp(a) levels in women are on average significantly higher ($p < 0.05$) than in men and increase with the onset of menopause.

Close correlations have not been recorded between Lp(a) in mg/dL and total cholesterol, LDL cholesterol and non-HDL cholesterol, as well as the concentrations of glucose, glycosylated hemoglobin, serum creatinine, and the concentration of thyroid-stimulating hormone (TSH).

Determined that in patients with documented atherosclerotic lesions of the coronary arteries against the Lp(a) levels above 100 mg/dl, there is a greater need for coronary revascularization. A close relationship is observed between the increase in Lp(a) levels and the percentage of detection of aortic stenosis, which confirms the pathogenetic role of this lipoprotein in the formation of this acquired aortic valve disease.

Key words: Lipoprotein(a), coronary heart disease, lipids, revascularization, aortic stenosis.

Lipoprotein(a) (Lp(a)) consists of low-density lipoprotein (LDL) associated with apolipoprotein(a). In recent years it has been established that elevated Lp(a) levels are an independent genetic risk factor for the development of both atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis [1]. In addition,

increased Lp(a) levels are associated with increased systemic inflammation, leading to vascular endothelial dysfunction, initiating the occurrence and growth of atherosclerotic lesions. There is still controversy regarding the units of its measurement [2] and although there is increasing evidence regarding the advisability of

Мітченко Олена Іванівна, д. мед. н., проф., зав. відділу
ендокринної кардіології та дисліпідемій
E-mail: olenamitchenko54@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 16 квітня 2024 року

Mitchenko Olena, MD, PhD, Prof, Chief Department
of Endocrine Cardiology and Dyslipidemias
E-mail: olenamitchenko54@gmail.com

Received 16.04.2024

defining the concentration of Lp(a) in nmol/l versus defining its mass in mg/dl, although there are still references in the latest EAS Consensus, 2022, to determine its mass in mg/dL [1]. Specific targeted therapy aimed at reducing Lp(a) levels is still under development, and standard lipid-lowering therapies such as statins, fibrates and ezetimibe have little effect on Lp(a) levels. At the same time, it has been noted that drugs affecting the proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) lead to a decrease in its concentration, although the prevalence of such drug use is currently low [3]. Most authors note that Lp(a) levels are genetically determined and do not change throughout life, although recent work has noted that there are gender differences, with Lp(a) concentrations usually higher in women than in men, as in blacks, and white faces [4-6]. Additionally, in men, Lp(a) levels remain relatively constant throughout life, whereas in women it is indicated that levels may tend to increase during menopause [7-10].

Aim of the study was to analyze the gender characteristics of the relationship between Lp(a) levels and atherogenic changes in the blood lipid spectrum, clinical and instrumental characteristics, taking into account damage to the aortic valve and the results of coronary angiography in patients with stable coronary heart disease.

MATERIALS AND METHODS

A contingent of 106 patients with chronic coronary heart disease (CAD) were examined in 2023. Average age was 55.00 ± 1.0 years (95% CI 51.11-58.89), among them: 78 average age men was 53.85 ± 1.74 , who made up 73.58% of the examined and 28 average age women was 58.07 ± 2.61 years, which amounted to 26.42% of those examined, that is, the age of women was significantly higher ($p < 0.05$), which is due to the fact that only patients with confirmed CAD were included in the study and this disease usually occurs 10 years later in women.

All patients underwent a general clinical and laboratory examination with determination of blood lipids, glucose, glycated hemoglobin and pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH), echocardiography and ultrasound examination of peripheral arteries (carotid arteries and peripheral arteries of the legs), stenting or coronary artery bypass grafting, as well as determination of Lp(a) immunoturbidimetric method. Given that Lp(a) levels are not recommend-

ed to be converted from nmol/L to mg/dL or vice versa, since all conversion coefficients are inherently isoform dependent (2), only patients with Lp(a) mass measurements were included in the analysis. in mg/dL, which were currently more quantity in our clinic. Of the examined patients, 28.3% suffered a myocardial infarction, arterial hypertension was found in 94.3% of patients, diabetes mellitus – in 26.4% of patients. The average body weight of the subjects was 30.30 ± 0.79 kg/m², which indicates the presence of overweight and obesity of the first degree. No thyropathies were found in the examined patients.

Taking into account the recommendations of the EAS Consensus, 2022 (1) regarding Lp(a) standards in mg/dl, in which Lp(a) parameters < 30 mg/dl are the norm, and the range of 30-50 mg/dl is a «gray zone», the entire contingent of patients was divided depending on the detected Lp(a) mass in the blood samples: 1 group (n=58) with Lp(a) level less than 50 mg/dl; 2 group (n=20) with Lp(a) level 50-100 mg/dl; 3 group (n=8) with Lp(a) level 101-150 mg/dl and 4 group (n=20) with Lp(a) level more than 150 mg/dl.

According to defined Lp(a) ranges, the study groups had the following gender and age characteristics (Table 1):

1 group (n=58) with Lp(a) level less than 50 mg/dl (n=29), average age 53.76 ± 2.70 years, consisted of 48 men (82.76%), average age 54.00 ± 2.35 years and 10 women (17.24%), average age 52.60 ± 3.21 years;

2 group (n=20) with Lp(a) level from 50 to 100 mg/dl (n=10), average age 55.09 ± 2.51 years, consisted of 16 men (80.00%), average age 53.40 ± 2.38 years and 4 women (20.00%), average age 60.00 ± 1.00 years;

3 group (n=8) with Lp(a) level from 101 to 150 mg/dl, average age 64.50 ± 4.11 years, consisted of 4 men (50.00%), average age 62.00 ± 8.00 years and 4 women (50.00%), average age 62.00 ± 5.00 years;

4 group (n=20) with Lp(a) level more than 150 mg/dl, mean age 54.52 ± 4.04 years, consisted of 10 men (50.00%), mean age 50.00 ± 5.38 years and 10 women (50.00%), average age 59.20 ± 5.0 years.

Methods included:

1. General clinical examination.
2. Laboratory characteristics of lipid and carbohydrate metabolism:
 - a) lipid profile (total cholesterol (C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C);

Table 1

Gender and age characteristics of patients depending on Lp(a) levels

Groups	Age, years	1 group Lp(a) <50 mg/dL, years	2 group Lp(a) 50-100 mg/dL, years	3 group Lp(a) 101-150 mg/dL, years	4 group Lp(a) >150 mg/dL, years
All patients	54.96±1.00 (n=106)	53.76±2.70 (n=58)	55.09±2.51 (n=20)	64.50±4.11 (n=8)	54.52±4.04 (n=20)
Men	53.85±1.74 (n=78)	54.00±2.35 (n=48)	53.40±2.38 (n=16)	62.00±8.00 (n=4)	50.00±5.38 (n=10)
Women	58.07±2.40 (n=28)	52.60±3.21 (n=10)	60.00±1.00 (n=4)	62.00±5.00 (n=4)	59.2±5.0 (n=10)

* Lp(a) – Lipoprotein(a), $p_{2,3} < 0,05$.

c) glycemic status (diabetes history, fasting glucose level, glycemic profile, glycosylated hemoglobin (HbA1c));

c) biochemical profile (liver enzymes, creatinine, α -amylase).

3. Instrumental (electrocardiography, echocardiography, daily ECG monitoring, daily blood pressure monitoring, ultrasound peripheral vessels examination, coronary angiography, stenting, coronary artery bypass grafting (CABG)).

4. Mathematical and statistical processing of the obtained results. Qualitative items were presented as n (%) and quantitative item was presented as mean \pm standard error of mean (SEM). Independent sample t-test was used to determine the difference between quantitative items in different groups. Pearson correlation analysis were conducted to determine the relation between Lp(a) and LDL-C. All statistical analysis was performed with statistical packages Microsoft Excell 2010 and STATISTICA for Windows 10/11 by TIBCO Software Inc. It was considered statistically significant as $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results obtained, the first thing to note is the fact that while the percentage of male patients examined and treated (73.58%) was higher than female patients (26.42%), the average age of women (58.07±2.61 years) with coronary artery disease is significantly higher than men (53.85±1.74 years) in the examined cohort. This may find its natural explanation in the fact that coronary heart disease in women usually begins to develop 10 years later against the background of hypoestrogenism in menopause (Table 1).

The second point, also noted in women, was that the age of women in group 1 with Lp(a) levels less than 50 mg/dl, was 52.60±3.21 years, which is significantly lower than among women with elevated Lp(a) levels, which in groups 2,3 and 4 was about 60 years old, that is, corresponding to the age of menopause as noted earlier in the EAS Consensus in 2022 (1). Among men, such a dependence on the increase in Lp(a) levels with age was not observed.

At the same time, in accordance with the analysis of the main clinical and biochemical parameters presented in Table 2, it was noted that there was no parallelism between the increase in Lp(a) levels and the levels of total cholesterol (C) and low-density cholesterol (LDL-C) in the examined groups. Thus, taking into account the increase in Lp(a) ranges by 50 mg/dl in each of the subsequent 1-4 study groups, which was inclusion criteria for patients in the study, the highest total cholesterol level of 7.04±1.87 mmol/l was observed in 1 group with the lowest Lp(a) concentration less than 50 mg/dl. The lowest concentrations of total cholesterol, which amounted to 4.86±0.78 mmol/l, were found in 3 group with Lp(a) 101-150 mg/dl, as well as 5.29±0.69 mmol/l in 4 group. with Lp(a) more than 150 mg/dl. Understanding that the level of LDL-C in the first group may not be calculated correctly by the calculation method against the background of an increase in the level of triglycerides to an average of 4.41±2.12 mmol/l, we analyzed a more reliable indicator of non-HDL cholesterol. Here, too, there was no parallelism between the increase in Lp(a) levels along with the values of non-HDL cholesterol in the groups. It was noted that the highest levels of non-HDL cholesterol were indicated in the 1 group – 4.03±0.64 mmol/l and in the 2 group – 4.23±0.45 mmol/l, against the background of lower concentrations of lipoprotein(a), amounting to on

Table 2
Lipid and biochemical characteristics of patients depending on the level of Lp(a)

Indicator	All patients (n=106)	1 group Lp(a) <50 mg/dL (n=58)	2 group Lp(a) 50-100 mg/dL (n=20)	3 group Lp(a) 101-150 mg/dL (n=8)	4 group Lp(a) >150 mg/dL (n=20)
Age, years	55.0±1.0	51.0±2.7	55.09±2.51	64.54±4.12	54.52±4.04
Body mass index	30.30±0.79	31.08±0.86	30.93±2.61	31.09±1.68	27.16±1.88
Lp(a), mg/dL	68.33±10.67	14.48±1.75	65.69±4.03	110.26±3.50	210.34±13.66
C, mmol/l	6.19±1.83	7.04±1.87	5.16±0.38	4.86±0.78	5.29±0.69
LDL, mmol/l	3.50±0.27	3.42±0.42	3.71±0.33	3.01±0.91	3.73±0.61
HDL, mmol/l	1.14±0.05	1.13±0.07	1.13±0.11	1.08±0.15	1.19±0.10
Non-HDL, mmol/l	3.47±0.39	4.03±0.64	4.23±0.45	2.99±0.37	2.95±0.28
TG, mmol/l	3.15±1.17	4.41±2.12	1.78±0.27	1.60±0.22	1.51±0.22
ApoA, mmol/l	1.16±0.08	1.29±0.07	1.13±0.06	1.20±0.32	1.25±0.15
ApoB, mmol/l	1.04±0.08	1.04±0.14	1.27±0.13	0.96±0.13	1.01±0.09
HbA1c, %	6.02±0.16	5.93±0.22	5.89±0.39	6.03±0.28	6.42±0.23
Glucose, mmol/l	5.72±0.19	5.57±0.26	5.73±0.34	5.85±0.64	6.10±0.23
Creatinine, ml/l	85.42±2.62	85.03±3.70	89.60±4.76	95.25±14.06	78.40±5.00
TSH, mIU/l	2.75±0.35	2.91±0.54	2.31±0.34	4.48±0.88	1.63±0.24

* Lp(a) – Lipoprotein(a); C – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol; HbA1c – glycosylated hemoglobin; TSH – thyroid-stimulating hormone.

average 14.48±1.75 mg/dl in 1 group and 65.69±4.03 mg/dl in 2 group.

Along with this, the highest concentrations of Lp(a) in the other two groups, namely 110.26±3.50 mg/dl in 3 group and 210.34±13.66 mg/dl in 4 group, were not associated with an increase in LDL-C, the levels of the latter were approximately 1.0 mmol/l lower, as 2.99±0.37 mmol/l in 3 group and 2.95±0.28 mmol/l in 4 group. That is, there was no parallelism between the increase in Lp(a) levels in patients with clinically and angiographically confirmed CAD with the main lipid components of the blood. Significant correlations between the growth of Lp(a) and the concentration of HbA1c, glucose, creatinine and the values of thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland are also not indicated (Table 2).

The most interesting were the results of comparison of angiographic examination of the coronary and peripheral arteries, revascularizations performed and determination of the number of detections of aortic stenosis in the examined groups, according to national and international criteria [11–14], collectively considered as moderate (average gradient 25–40 mm), and severe (average gradient more than 40 mm Hg) degree, presented in Table 3.

Coronary atherosclerosis to varying degrees was detected in all 100% of the examined patients according to the results of coronary angiographic examination. The percentage of single-vessel lesions of the coronary arteries in the examined patients was insignificant on average 9.43%, its largest proportion was observed in patients of group 1 with Lp(a) less than 50 mg/dl and reached 18.37%, at the same time as in the vast majority patients were found to have multi-vessel lesions – in 90.57%. Taking into account the fact that all patients were transferred from the cardiac surgery clinic after undergoing planned coronary angiography, almost all patients were recommended for planned revascularization. However, 18 patients (16.98%) refused to undergo it for financial reasons, which did not exclude indications for its implementation.

Revascularization was carried out in the vast majority of patients, on average in 83.02% of cases, however, it was noted that in 3 and 4 groups, 85.00% and 100% of patients needed revascularization, while in 1 and 2 groups the need for revascularization was slightly less and amounted to 80.00% and 81.03%. That is, the need for revascularization due to hemodynamically significant stenoses increased along with an increase in Lp(a) concentration. Atherosclerosis of the

Table 3

Detection of angiographically affected arteries, performed revascularizations and total counted aortic stenosis of moderate (average gradient 25-40 mm Hg) and severe (average gradient more than 40 mm Hg) degree

	All patients (n=106)		1 group Lp(a) <50 mg/dL (n=58)		2 group Lp(a) 50-100 mg/dL (n=20)		3 group Lp(a) 101-150 mg/dL (n=8)		4 group Lp(a) >150 mg/dL (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
One-vessel lesion	10	9,43	11	18,97	0	0	0	0	3	15,00
Multivascular lesion	96	90,57	47	81,03	20	100,00	8	100	17	85,00
Stenting	35	33,02	18	31,03	5	25,00	8	100	6	30,00
CABG	63	59,43	36	62,07	15	75,00	4	50	11	55,00
All revascularization	88	83,02	47	81,03	16	80,00	8	100	17	85,00
No revascularization	18	16,98	11	18,97	4	20,00	0	0	3	15,00
Aortic stenosis	18	16,98	4	6,90	4	20,00	2	25	8	40,00
Atherosclerosis of carotid arteries	70	66,04	36	62,07	18	90	4	50	12	60
Atherosclerosis of the arteries of the legs	36	33,96	22	37,93	6	30,00	2	25	8	40

* Lp(a) – Lipoprotein(a); CABG – coronary artery bypass grafting.

carotid arteries was also recorded in the overwhelming number of patients in the groups, reaching an average of 66.04%, although no parallelism was noted between the percentage of its detection and the concentration of Lp(a).

According to ultrasound of the carotid arteries, atherosclerosis was recorded in an average of 66.04%, and atherosclerosis of the arteries of the legs was detected in an average of 33.96% and did not demonstrate a direct relationship with the concentration of Lp(a) in the groups of patients examined. At the same time, ultrasound recording of the structural and functional characteristics of the heart revealed a close relationship between the increase in Lp(a) concentration and the percentage of detection of aortic stenosis (Table 3). We found that the percentage of total aortic stenosis of moderate (average gradient 25-40 mm Hg) and severe (average gradient more than 40 mm Hg) degrees averaged 16.98%. However, in parallel with the increase in Lp(a) concentration, the percentage of detection of aortic stenosis also increased from 6.90% in 1 group of patients with Lp(a) less than 50 mg/dl to 20.00% in 2 group with Lp(a) 50-100 mg/dl, 25% – in 3

group with Lp(a) concentration 101-150 mg/dl and up to 40% in 4 group with Lp(a) concentration more than 150 mg/dl.

This fact is clearly visible in Figure in the progressive growth of the dark sector on the pie charts, which indicates the percentage of detected total counted moderate and severe aortic stenosis. An increase in the percentage of atherosclerosis of the carotid arteries and atherosclerosis of the vessels of the lower extremities was also recorded in parallel with the increase in the levels of Lp(a) in the blood of patients.

The data obtained confirm the information available in the literature about the atherogenicity of Lp(a) and the fairly powerful ability of this lipoprotein to provoke the development of atherosclerotic lesions and aortic stenosis. Of course, larger population-based studies such as the Copenhagen General Population Study and the Iranian Patient Cohort [16-18] may provide more reliable data when analyzing larger groups of patients. At the same time, it is possible that the lack of close clinical and laboratory correlations with cholesterol and LDL is due to the fact that in our study we analyzed only the Lp(a) mass in mg/dL, and not the

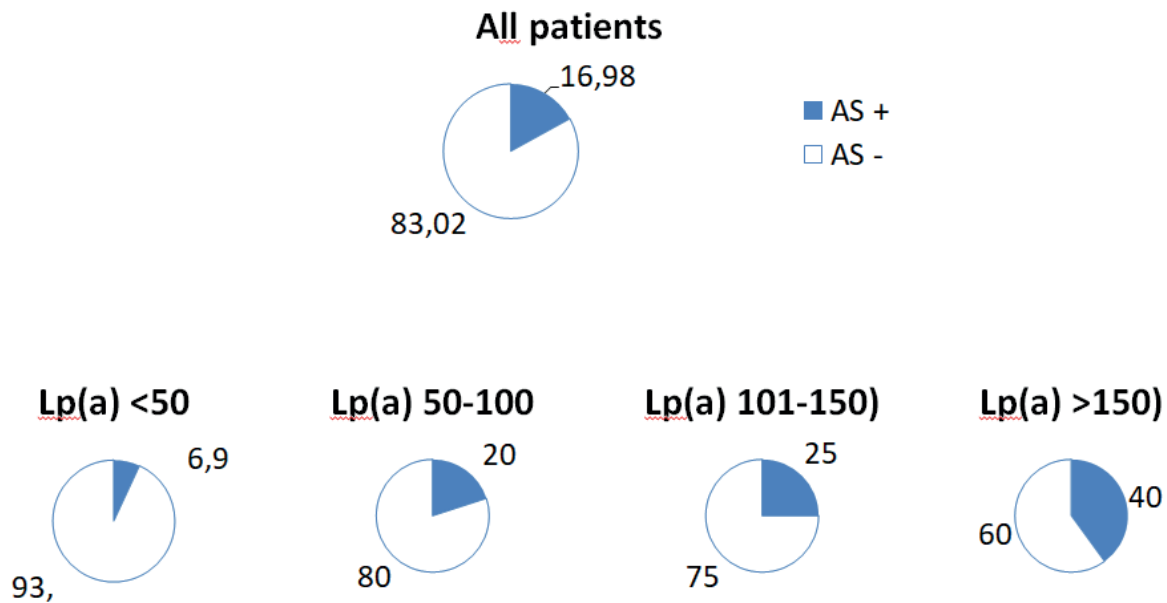


Figure. Detection of a total moderate and severe degree of aortic stenosis (AS) in % of all patients. *AS – aortic stenosis; Lp(a) – Lipoprotein(a).

concentration in nmol/l. With such a calculation, it is impossible to take into account the contribution of small Lp(a) isoforms with a small number of structural repeats in the apo(a) protein, which have the most pronounced proatherogenic potential.

CONCLUSIONS

As was assigned to the beginning of this publication, the principle of division into groups in the conducted research was the mass value of Lp(a) in mg/dL. In this case, no significant differences were found in the values of lipid characteristics, other biochemical indicators between groups, or correlations between Lp(a) and the studied parameters. This, based on the similar atherosclerotic process of coronary vessels in groups, can further confirm the thesis about the independence of Lp(a) as a known factor in atherogenesis.

But the main result of the investigation was the identification of a progressive increase in aortic stenosis from 6.9% against a background of Lp(a) less than 50 mg/dL, which is recognized as a «gray zone 30-50 mg/dl» (1), up to 40% with Lp(a) more than 150 mg/d. None of the lipid and biochemical characteristics analyzed in this study demonstrated such persistence. Therefore, against the background of the recognized atherogenicity of Lp(a) for the vascular bed, this work emphasizes the need for measuring Lp(a) for verification of the patients with the threat of developing aortic stenosis

It can be concluded that based on the results obtained, the following gender and clinical-instrumental parallels of Lp(a) content in patients with very high cardiovascular risk were registered. In patients with CAD, verified by clinical, instrumental and coronary angiographic criteria, it was noted that Lp(a) levels in women are on average significantly higher ($p < 0.05$) than in men, and tend to increase with the onset of the menopause. There were no close correlations between the concentration of Lp(a) and indicators of total cholesterol, LDL cholesterol and non-HDL cholesterol, as well as the concentration of glucose, glycosylated hemoglobin, serum creatinine, as well as the concentration of pituitary thyroid-stimulating hormone. In patients with registered atherosclerotic lesions of the coronary arteries, the need for revascularization increases against the background of Lp(a) concentration above 100 mg/dl (groups 3 and 4 of those examined). There is a close relationship between an increase in Lp(a) concentration and the percentage of detection of aortic stenosis, which confirms the pathogenetic role of this lipoprotein in the formation of acquired heart defects. All identified dependencies require observation on a larger contingent of patients and analysis in accordance with the latest publications regarding the desirable study of Lp(a) concentration in nmol/l instead of studying Lp(a) mass in mg/dl (2), which may not allow hiding or reducing important connections with the characteristics of lipid and carbohydrate profiles, as well as with coronary angiographic parameters.

None of the authors has a conflict of interest.

Participation of the authors in the preparation of the article: collection of material – Y.B., O.M.; processing of the material – Y.B., D.B.; writing the article – O.M., Y.B.; discussion of results and formulation of conclusions – O.M., Y.B., D.B.

References

- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>.
- Cegla J, France M, Marcovina SM, Neely RDG. Lp(a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem*. 2021 Jan;58(1):16-21. <https://doi.org/10.1177/0004563220968473>.
- Andreja Rehberger Likozara, Mark Zavrtanikb, Miran Sebestjen, Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Ann Med*. 2020 Aug;52(5):162-77. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1775287>.
- Nordestgaard BG, Chapman JM, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarengo P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovonen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen M-R, Tokgözoğlu L, Tybjærg-Hansen A for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31: 2844-53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>.
- Albert Youngwoo Jang, Seung Hwan Han, Il Suk Sohn, Pyung Chun Oh, Kwang Kon Koh. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases. *Circ J*. 2020 May 25;84(6):867-74. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0051>.
- Finneran Phoebe, Akhil Pampana, Sumeet A. Khetarpal, Mark Trinder, Aniruddh P. Patel, Kaavya Paruchuri, Krishna Aragam, Gina M. Peloso, Pradeep Natarajan. Lipoprotein(a) and Coronary Artery Disease Risk Without a Family History of Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb;10(5):e017470. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017470>.
- Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Cannuscio C, Curhan G, Manson JAE, Rifai N, Stampfer MJ, Jing Ma. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? *Eur Heart J*. 2005 Aug;26(16):1633-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi222>.
- Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 17;72(3):287-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.060>.
- Rosenson RS, Marcovina SM. Refining Lipoprotein(a) Associated Cardiovascular Risk in Women. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 17;72(3):297-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.011>.
- Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022 Aug;355:76-82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>.
- Lazoryshynets VV, Kovalenko VM, Potashev SV, Fedkiv SV, Rudenko AV, Vitovskiy RM, Sychoy OS, Rudenko SA, Ivaniv YA, Krikunov OA, Mazur OA, Hrubyak LM, Rusnak AO, Osovskaya NY, Deyak SI, Verich NM, Beshlyaga VM. [Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: Recommendations from the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine and Ukrainian Society of Cardiology]. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020;4(41):96-117. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4112/096-117.16.12.22020>. Ukrainian
- Rudenko SA, Kaschenko YV, Klimenko LA, Osipenko NS, Rudenko AV, Yuvchik OV. Preoperative Factors Influencing the Results of Coronary Artery Bypass Grafting with Reduced Left Ventricular Myocardial Contractility. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020;3(40):38-42. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4009/044038-042/163>.
- Rachele Manzo, Federica Ilardi, Dalila Nappa. Echocardiographic Evaluation of Aortic Stenosis: A Comprehensive Review *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jul 29;13(15):2527. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152527>.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt III TM, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>.
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, Lloyd-Jones DM, Marcovina SM, Yeang C, Koschinsky ML. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Jan;42(1):e48-e60. <https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000147>.
- Ghavami M, Abdshah A, Esteghamati S, Hafezi-Nejad N, Nakhjavani M, Esteghamati A. Serum lipoprotein(a) and reclassification of coronary heart disease risk; application of prediction in a cross-sectional analysis of an ongoing Iranian cohort. *BMC Public Health*. 2023 Dec 2;23(1):2402. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17332-w>.
- Catapano AL, Tokgözoğlu L, Banach M, Gazzotti M,

Olmastroni E, Casula M, Ray KK, on behalf of Lipid Clinics Network Group. Evaluation of lipoprotein(a) in the prevention and management of atherosclerotic cardiovascular dis-

ease: A survey among the Lipid Clinics Network. *Atherosclerosis*. 2023 Apr;370:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.02.007>.

Статеві та клініко-інструментальні паралелі рівнів ліпопротеїн(а) в пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком

О.І. Мітченко, Ю.О. Біла, Д.О. Білий

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

Встановлено, що підвищений рівень ліпопротеїн(а) [Lp(a)] є самостійним генетичним фактором ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і стенозу аорти, однак питання статево-вікових особливостей залишаються дискусійними.

Мета дослідження – проаналізувати гендерні особливості зв'язку рівня Lp(a) з атерогенними змінами ліпідного спектра крові, клініко-інструментальних характеристик з урахуванням ураження аортального клапана та результатів коронароангіографії в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали і методи. Обстежено 106 хворих із хронічною ІХС. Середній вік обстежених становив (55 ± 1) рік (95 % довірчий інтервал 51,11–58,89), серед них: 78 чоловіків і 28 жінок.

Всю когорту пацієнтів було розподілено залежно від рівня Lp(a): 1-ша група (n=58) – пацієнти з рівнем Lp(a) менше ніж 50 мг/дл; 2-га група (n=20) – з рівнем Lp(a) 50–100 мг/дл; 3-тя група (n=8) – з рівнем Lp(a) 101–150 мг/дл; 4-та група (n=20) – з рівнем Lp(a) більше ніж 150 мг/дл.

Застосовували такі методи дослідження: 1) загальний клінічний огляд; 2) лабораторна характеристика ліпідного (з визначенням Lp(a)) та вуглеводного обміну, а також стандартні біохімічні показники; 3) інструментальне обстеження (електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукове дослідження периферійних судин, коронарографія); 4) математична та статистична обробка отриманих результатів.

Результати та висновки. У хворих з ІХС, верифікованою за клініко-інструментальними та коронароангіографічними критеріями, відзначено, що рівні Lp(a) у жінок у середньому значущо вищі ($p < 0,05$), ніж у чоловіків, і підвищуються з настанням менопаузи.

Не було зареєстровано тісних кореляцій між Lp(a) в мг/дл і загальним холестерином, холестерином ліпопротеїнів низької щільності і холестерином не-ліпопротеїнів високої щільності, а також концентраціями глюкози, глікозильованого гемоглобіну, креатиніну в сироватці крові та концентрацією тиреотропного гормону.

Визначено, що в пацієнтів із задокументованим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій на тлі рівня Lp(a) вище ніж 100 мг/дл існує більша потреба у коронарній ревазуляризації. Спостерігали тісний зв'язок між підвищенням рівня Lp(a) і відсотком виявлення стенозу аорти, що підтверджує патогенетичну роль цього ліпопротеїну у формуванні цієї набутої вади аортального клапана.

Ключові слова: ліпопротеїн(а), ішемічна хвороба серця, ліпіди, ревазуляризація, аортальний стеноз

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 Scopus, Google Академія, системі CrossRef, «Наукова періодика України» та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу» (www.ucardioj.com.ua).

2. Стаття (українською або англійською мовою) має супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті мають 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, ORCID ID, 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, ORCID, контактні дані, електронну пошту. **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 треба надати 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 мають мати такі розділи: вступ; мета; матеріали і методи; результати та обговорення; висновки. Огляди, лекції, випадки 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 їхньому 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) **в порядку їхнього згадування у тексті** у квадратних дужках. Список джерел потрібно оформляти відповідно до стилю

Vancouver (Ванкуверський). **Увага! Джерела українською мовою потрібно писати латиницею так, як їх зазначають та реєструють на англійських сторінках сайтів журналів.** Якщо джерело не має назви англійською мовою, її потрібно транслітерувати, позначивши в кінці мову статті, наприклад Ukrainian. Наприкінці обов'язково треба зазначити унікальний цифровий ідентифікатор DOI, якщо стаття має такий. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайті <http://search.crossref.org>.

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 *

Стаття в журналі: Прізвище та ініціали автора(ів) [усіх авторів]. Назва статті. Скорочена назва журналу. Рік і місяць публікації; том(номер випуску): сторінки (від і до).

Приклади:

1. Tseluyko VY, Kurinna MV. [The connection between the level of interleukin-6 and the clinical course of acute pulmonary embolism]. Ukr J Cardiol. 2024;31(1):46-58. <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658>. Ukrainian.

2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.

Книга: Прізвище та ініціали автора(ів). Назва. Видання. Місто: Видавець; рік видання. Номер частини, розділу; Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.

Приклади:

1. Zharinov OJ, Kuts VO. Normal'na EKH. In: Zharinov OJ, Ivaniv YuA, Kuts' VO, editors. Funktsional'na diahnozyka. 2nd ed. Kyiv: Chetverta khvyliya; 2021. s. 122-43. Ukrainian.

2. Malamed SF. Handbook of local anesthesia. 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2020.

3. Forrest JL, Miller SA. Evidence-based decision making. In: Bowen DM, Pieren JA, editors. Darby and Walsh dental hygiene theory and practice. 5th ed. Maryland Heights: Elsevier; 2020. p. 25-33.

* Список літератури має бути тільки латиницею з використанням стилю Vancouver