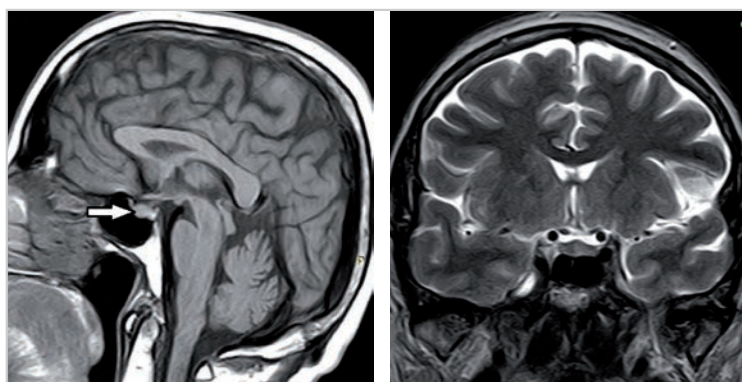


Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

- **Визначення предикторів стійких порушень серцевого ритму у військовослужбовців із тяжким перебігом міокардиту**
Determination of persistent heart rhythm disorders predictors in military combatants with severe myocarditis
- **Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії**
Optimizing the risk stratification of an unfavorable near-term prognosis in patients with a high risk of pulmonary embolism
- **Ведення пацієнтів із легеневою гіпертензією в умовах воєнного стану: реалії та проблеми**
Management of patients with pulmonary hypertension in the military state conditions: realities and problems



Візуалізація мікроаденоми гіпофіза у хворого з артеріальною гіпертензією і синдромом обструктивного нічного апное за допомогою МРТ



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, National 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 4 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:

М. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

Ідентифікатор R30-05236

Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення № 2048 щодо реєстрації суб'єкта у сфері друкованих медіа (Протокол № 18 від 13.06.2024 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 28.08.2024 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. I. 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. Tchiburidze (Georgia)

A. Torbicki (Poland)

F. Verheugt (Netherlands)

M. Viigimaa (Estonia)

P. Widimsky (Czech Republic)

ID R30-05236

Decision of the National Council of Ukraine on television and radio broadcasting No. 2048 regarding the registration of print media (Protocol No. 18 dated June 13, 2024)

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 Khvyliya
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 on August 28, 2024
Paper size 84×108 1/16. Set of Myriad Pro

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

6 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Зведений аналіз серії досліджень ТРИУМФ: ефективність використання потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів у практиці лікарів різних ланок в Україні

М.І. Лутай, І.П. Голікова, О.М. Ломаковський, Н.Ю. Чубко, Т.О. Брюханова

7 Pooled analysis of the three trials of the TRIUMF series: efficacy of a triple fixed combination of antihypertensive drugs in the practice of physicians of different specialties in Ukraine

M.I. Lutai, I.P. Golikova, O.M. Lomakovsky, N.Yu. Chubko, T.O. Briukhanova

Характеристика факторів серцево-судинного ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів: результати дослідження ФАКТОР-дуо

Л.А. Міщенко, О.О. Матова
від імені дослідників

23 Characteristics of cardiovascular risk factors in hypertensive patients taking a dual combination of antihypertensive drugs: results of the FACTOR-duo study

L.A. Mishchenko, O.O. Matova
on behalf of the researchers

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Особливості перебігу стенокардії та ведення пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця залежно від статі, віку та супутніх клінічних станів у реальній амбулаторній практиці кардіологів України

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

35 Features of angina pectoris and management of patients with stable coronary artery disease depending on gender, age and concomitant clinical conditions in the real outpatient practice of cardiologists in Ukraine

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

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Визначення предикторів стійких порушень серцевого ритму у військовослужбовців із тяжким перебігом міокардиту

О.Г. Несукай, В.М. Коваленко, С.В. Чернюк, О.І. Фролов, Р.М. Кириченко, А.Б. Сливна

53 Determination of persistent heart rhythm disorders predictors in military combatants with severe myocarditis

E.G. Nesukay, V.M. Kovalenko, S.V. Cherniuk, O.I. Frolov, R.M. Kirichenko, A.B. Slyvna

Венозний тромбоемболізм / Venous thromboembolism

Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії

В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, Н.Є. Міщук, М.В. Курінна, Л.В. Харченко

61 Optimizing the risk stratification of an unfavorable near-term prognosis in patients with a high risk of pulmonary embolism

V.I. Tseluyko, L.M. Yakovleva, N.E. Mishchuk, M.V. Kurinna, L.V. Kharchenko

Легенева гіпертензія / Pulmonary hypertension

Ведення пацієнтів із легеневою гіпертензією в умовах воєнного стану: реалії та проблеми

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

68 Management of patients with pulmonary hypertension in the military state conditions: realities and problems

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

Випадок із практики / Case report

Клінічний випадок акромегалії в пацієнта з артеріальною гіпертензією і синдромом обструктивного апное сну

В.Б. Безродний, А.Б. Безродний, Ю.В. Руденко

78 A clinical case of acromegaly in a patient with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome

V.B. Bezrodnyi, A.B. Bezrodnyi, Yu.V. Rudenko

Інформація / Information

Інформація для авторів

86 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 **4hvyliia@gmail.com**. 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.

UDC: 616.12-008.331.1-085.221.1(477)

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.722>

Pooled analysis of the three trials of the TRIUMF series: efficacy of a triple fixed combination of antihypertensive drugs in the practice of physicians of different specialties in Ukraine

M.I. Lutai, I.P. Golikova, O.M. Lomakovsky, N.Yu. Chubko, T.O. Briukhanova

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

The aim – to compare the data obtained in the TRIUMF (antihypertensive therapy in Ukraine – BP optimization in Focus) trials, in particular, TRIUMF-1, TRIUMF-2, TRIUMF-3, to determine possible patterns and significant factors affecting BP control in patients taking 2 or more antihypertensive drugs and switching to the original single pill combination (SPC) of perindopril arginine/indapamide/amlodipine.

Materials and methods. For the pooled analysis, data on 5960 patients obtained from the three trials of the TRIUMF series were selected. All the studies were multicenter prospective trials conducted at different times in Ukraine with the involvement of general practitioners (TR-1), cardiologists (TR-2), and family practitioners (TR-3). According to the inclusion criteria, patients over 18 years of age with hypertension and a history of taking 2 or 3 antihypertensive drugs for at least 1 month whose BP remained above 140/90 mm Hg could be included in the study. The drug of choice for further therapy was Triplixam (Servier, France) – a single pill combination (SPC) of perindopril arginine, amlodipine and indapamide. Each patient was observed for 3 months. Patients visited physicians in 1–2 weeks, 2 months after the start of the study and the corresponding therapy adjustment. The adherence rate was assessed before and after 2 months. The use of beta-blockers (BBs) in the treatment of the cohort of patients with hypertension was analyzed separately. The final analysis included a comparison of the data obtained in the TRIUMF trial series.

Results and discussion. The use of a SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine allowed to achieve the target BP levels (140/90 or less) after 2 months of therapy in 84 % of patients with a history of taking a combination therapy (2 drugs – 65 %, 3 drugs – 35 %). One of the important criteria for choosing the dose of a triple SPC is the baseline BP values. The higher the degree of hypertension, the higher the dose prescribed by physicians. The minimum dose of the SPC of perindopril arginine, indapamide and amlodipine (5/1.25/5 mg) was prescribed for stage 1 hypertension in 62 %, stage 2 hypertension in 38 %, and stage 3 hypertension in 15 % of patients; the maximum dose (10/2.5/10 mg) was prescribed for stage 1 hypertension in 9 %, stage 2 hypertension in 15 %, and stage 3 hypertension in 43 % of patients included in the study ($p < 0.05$). Therapy with the triple SPC of perindopril arginine, indapamide and amlodipine was well tolerated: adverse events were observed in 0.63 % (TR-1), 1 % (TR-3) and 1.86 % (TR-2) of cases, which was largely due to the previous use of two (65 %) or three (35 %) antihypertensive drugs comprising the SPC by the study patients. Beta-blockers ($n=2012$) were prescribed due to the presence of a comorbidity (coronary heart disease, angina pectoris – 33.5 %, heart failure – 28.3 %) rather than due to lowered BP. The combination of perindopril arginine/indapamide/amlodipine with BB was well tolerated and 83.9 % of patients achieved BP \leq 140/90 mm Hg, while 9.36 % achieved \leq 130/80 mm Hg after 2 months of treatment. There was a significant improvement in the adherence to treatment (TR-2,

Лутай Михайло Іларіонович, проф., д. мед. н., керівник відділення атеросклерозу та ішемічної хвороби серця
<https://orcid.org/0000-0001-3780-3179>
E-mail: mykh.lutai@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 3 липня 2024 р.

Lutai Myhailo I., D. Med. Sc., Prof., National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-3780-3179>
E-mail: mykh.lutai@gmail.com

Received on 03.07.2024

TR-3) in the majority of patients (75 and 70 %), due to high antihypertensive efficacy, convenience of pill's administration (one pill instead of three) and good tolerability of the original SPC.

Conclusions. Regular medical supervision (cardiologists, family practitioners, general practitioners), high antihypertensive efficacy of the SPC (84 % of patients reached the target BP levels after 2 months of therapy), convenience of pill's administration (one pill instead of three), high adherence to treatment confirmed in TR-2 and TR-3 in most patients, and good tolerability of the original SPC of perindopril arginine, indapamide and amlodipine led to a significant improvement in the effectiveness of treatment of patients with hypertension.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, fixed combination, adherence to treatment.

Today, cardiovascular diseases (CVD) are the major cause of premature death among residents of industrialized countries worldwide. In addition, their high medical and social impact is related to a significant reduction or loss of ability to work. In recent years, CVDs have shown a trend to affect younger population. A special role in the occurrence and progression of cardiovascular events is played by the presence of hypertension, which is one of the main risk factors for cardiovascular (CV) complications. Timely diagnosis and adequate pharmacotherapy not only impact its effective management but also the patient's quality of life and prognosis [1–3].

According to the official statistics of the Ministry of Health, hypertension accounts for up to half of all cases of blood circulatory system diseases in Ukraine [4]. It should be noted that the actual figures, especially under martial law, may be higher, as not all patients are aware of their disease due to various objective reasons, including the lack of regular medical examinations and timely diagnosis. In addition to hypertension, more than 2/3 of these patients have coronary heart disease and/or atherosclerosis of other localization (cerebrovascular disease, peripheral atherosclerosis) and are at very high risk for CV complications, including death [5–6]. In such cases, the need for optimal medical therapy becomes especially urgent due to a significantly more unfavorable prognosis for the patient.

There is no doubt that timely initiated therapy is one of the key factors determining the effectiveness of hypertension control, deceleration of its progression and development of complications. Analysis of data from national epidemiological studies shows that most patients (more than 80 %) have uncontrolled hypertension [7–9]. This is usually due to suboptimal drug selection, inadequate dosage, late prescription of therapy, including single-pill combinations (SPCs), inadequate treatment monitoring, and low patient adherence.

Considering that blood pressure (BP) regulation as a complex, multicomponent physiological process, its disruption requires correction of various links in the pathogenesis, which, accordingly, requires the use of

combinations of antihypertensive drugs that can provide proper hypertension control. Data from clinical and epidemiological studies indicate that antihypertensive drugs from different groups can provide effective correction of certain disease components and prevent various types of complications: angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (ACEi) – coronary complications, calcium channel blockers (CCBs), diuretics – strokes [9–13]. Moreover, the combined use of drugs from different groups, in addition to the prevention of major CV complications, allows to provide a nephroprotective effect (CCBs cause vasodilation of afferent arterioles, while ACEi reduce the resistance of afferent arterioles, which provides a synergistic effect for the prevention of renal dysfunction in patients with hypertension) [9–10]. Therefore, the combination of CCBs and ACEi is currently considered to be one of the most effective in the correction of hypertension, as it not only provides a therapeutic effect on various links of BP dysregulation but also effectively prevents typical complications in this category of patients. Current guidelines state that the use of thiazide-like diuretics, or so-called saluretics (indapamide), rather than classical (loop or thiazide) diuretics, is highly effective, as they not only provide better BP control but also significantly improve the quality of life and provide a better prognosis (they have no metabolic risk and no pronounced diuretic effect). In addition, the synergistic effect of the components in fixed combinations of antihypertensive drugs is important for achieving target BP values [9–13].

Patient adherence to treatment is known to be a principal factor for the effective treatment of chronic diseases, such as hypertension. The use of triple therapy as an SPC provides effective control of hypertension, while the use of three separate drugs may create problems with patient adherence to treatment. High adherence to treatment is one of the key reasons for the use of SPCs of antihypertensive drugs, given their simple and convenient administration [12–14].

The aim of our work was to compare the data obtained in the TRIUMF (antiHyperTensive theRapy in UkraIne – blood pressure optiMization in Focus) trial

series, in particular, TRIUMF-1, TRIUMF-2, TRIUMF-3, using a pooled analysis to determine possible patterns and significant factors affecting BP control in patients taking 2 or more antihypertensive drugs and switching to the original single pill combination (SPC) of perindopril arginine/indapamide/amlodipine («Triplixam», Servier).

MATERIALS AND METHODS

All the TRIUMF trials were multicenter and prospective and were conducted at different times in Ukraine:

- TRIUMF-1 was conducted from 14/12/2015 to 02/04/2016. The study involved 50 general practitioners from 41 centers in Ukraine, with a total of 3953 patients.
- TRIUMF-2 was conducted from 01/11/2016 to 02/04/2017. The study was conducted by cardiologists from 17 regional centers, with a total of 3556 patients participating in the study.
- TRIUMF-3 was conducted from 11/04/2018 to 20/09/2018 by 218 family practitioners with the involvement of 4113 patients.

According to the inclusion criteria, patients over 18 years of age with hypertension and a history of taking 2 or 3 antihypertensive drugs for at least 1 month whose BP remained above 140/90 mm Hg could be involved in the study. The protocol required that each patient signed a participant declaration, an informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria were orthostatic hypotension; history of cerebrovascular events within the last 3 months (ischemic stroke, cerebral hemorrhage, transient ischemic attack); history of heart disease within the last 6 months: cardiogenic shock, myocardial infarction, hemodynamic instability after acute myocardial infarction, untreated decompensated heart failure, coronary revascularization, congestive heart failure or history of congestive heart failure with NYHA functional class II, III or IV, severe aortic or mitral valve stenosis or hypertrophic cardiomyopathy, unstable angina (except for Prinzmetal angina); history of ventricular arrhythmias; known renal dysfunction: creatinine clearance values classified as moderate or severe renal insufficiency, or bilateral renal artery stenosis, or stenosis of a single kidney, or history of gout; any history of serious illness (including cancer) that may interfere with the study, or history of mental or psychological disorder; chronic obstructive pulmonary disease in the acute stage; type 2 diabetes mellitus in

the stage of decompensation (HbA1c > 7.5 %); pregnancy and lactation; alcohol or drug dependence; severe hepatic insufficiency (more than three times elevated ALT, AST).

The BP dynamic pattern in all trials was assessed after 2 weeks (or 1 week for inpatients) and 2 months from the start of treatment.

The pooled analysis of the three trials included data suitable for analysis (excluding incomplete and duplicate records) for a total of 5960 patients.

The main objectives of the pooled analysis of the three TRIUMF trials were:

1. To evaluate factors that justified the physician's choice of the dose of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine for the patient's therapy;
2. To analyze the dependence of BP dynamics on the baseline BP level and the prescribed dose of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine;
3. To determine the place and role of beta-blockers (BBs) in pooled analysis cohort in the context of use of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine, taking into account objective indicators of the hypertensive patient's condition;
4. To draw general conclusions based on the results of the pooled analysis.

The description of statistical methods was published earlier [9–10].

Medication adherence was evaluated by X. Girerd et al. Questionnaire (Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, et al. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001 Aug;94(8):839-42. [In French]).

RESULTS AND DISCUSSION

For the pooled analysis, data for 5960 patients from three trials of the TRIUMF series (TRIUMF-1, TRIUMF-2, and TRIUMF-3) that were fully suitable for processing and met the analysis objectives were selected.

Patient general characteristics (profile)

All patients included in the pooled analysis (n=5960) had elevated BP at the time of enrollment in the study despite treatment with antihypertensive drugs: the mean values were 171.9/98.7 mm Hg, which significantly exceeds the target values for the treatment of hypertension. It should be noted that the study included patients with hypertension of varying degrees,

but, as expected, the vast majority had stage 2 and 3 hypertension – 49.5 % and 41.1 %, respectively. The smallest number of participants had stage 1 hypertension (9.4 %). The degrees of hypertension were assessed by the BP level, which was measured at the inclusion visit against the background of current antihypertensive therapy at that time. The majority of those included in the study were women – 61.7 % (mean age – 64.85 years). Men were of a younger age (mean age – 60.73 years), which is consistent with epidemiological studies on the later development of cardiovascular diseases, including hypertension, in women.

The average duration of the disease was 11.65 years. Quite expectedly, this indicator directly depended on the severity of hypertension – patients with more severe disease had a longer average duration of the disease.

The interim assessment revealed a clear correlation between the severity of hypertension and the presence of risk factors such as hyperglycemia, hypercholesterolemia, renal dysfunction, obesity, and a burdened family history. Most study participants (79.3 %) had hypercholesterolemia, and this indicator directly correlated with the severity of hypertension. A similar trend was observed for hyperglycemia (fasting glucose level over 7 mmol/L) – 12 % of the subjects, with the highest number of cases among patients with stage 3 hypertension. The percentage of patients with functional renal impairment (assessed by creatinine level) also increased with the severity of hypertension. The degree of these disorders also clearly correlated with the degree of hypertension. A family history of CV mortality was found in 24 % of patients with stage 1 hypertension (approximately one in four), while in patients with stage 3 hypertension – 31 % (i.e., one in three!); on average, in 28.7 % of the subjects. A similar trend was observed in the case of obesity (body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²) – in about one in three patients with stage 1 hypertension (28 %) and almost one in two (45 %) patients with stage 3 hypertension (on average, in 41.9 % of cases).

Thus, the higher the degree of hypertension, the more CV risk factors the patient had.

The comorbidities in the patients enrolled in the study included stable angina in 33.5 % of the subjects, diabetes mellitus (DM) in 20.1 %, left ventricular hypertrophy (LVH) in 77 % (assessed by ECG or EchoCG), atrial fibrillation (AF) in 6.2 %, heart failure (HF) in 28.3 %, and kidney disease in 8.3 % of patients. In all cases, there is a clear trend toward an increase in the number of concomitant diseases together with the stage of hypertension.

Thus, in all three trials of the TRIUMF series, the analysis of patient profiles shows a clear trend toward an increase in the risk for patients with more severe hypertension: in particular, but not exclusively, due to the formation and progression of comorbidities. This determines the earliest possible prescription of appropriate pharmacotherapy (it should be considered that at the time of enrollment in the study, all patients were receiving antihypertensive therapy, which, unfortunately, did not allow them to achieve the target levels of BP and, accordingly, did not stop the progression of hypertension). The data are summarized in *Table 1*.

All patients enrolled in the TRIUMF trial series were receiving combination antihypertensive therapy at the time of enrollment (*Table 2*): more than half of the patients (53 %) were receiving a combination of individual drugs (2 or 3 pills), while 47 % were receiving a SPC of active ingredients.

Patients mostly received a combination of ACEi+diuretic (33 %), ACEi+CCB (28 %), angiotensin II receptor blocker (ARB)+diuretic (15 %) as baseline therapy; in the case of triple therapy, the most commonly used combinations were ACEi+CCB+diuretic (28 %) and BB+ACEi+diuretic (26 %). Data are presented in *Table 3*.

During the screening [17], a survey of investigators revealed that the main criteria for choosing a triple SPC were the lack of efficacy of previous antihypertensive therapy (86 %), high efficacy of SPC in long-term treatment (90 %), convenience of pill's administration (88 %), and the optimal composition of the components of the antihypertensive combination (ACE inhibitor, diuretic, and CCB).

In accordance with the terms of the TRIUMF trial series, the investigators independently decided on the dose of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine to be prescribed to patients in each specific clinical situation. One of the significant advantages of the drug is a wide range of doses (perindopril arginine/indapamide/amlodipine: 5/1.25/5; 5/1.25/10; 10/2.5/5; 10/2.5/10 mg, respectively), which allows for a personalized approach to therapy. In addition, we have already noted that in the treatment of chronic diseases, patient adherence becomes one of the most important criteria, and taking one pill a day is quite convenient and reduces the likelihood of missing a dose (as can happen when one needs to take several pills). The pharmacokinetic profile of the active substances of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine provides 24 hours BP control, which also contributes to patient adherence to therapy [9–10, 14–15, 17].

Table 1

Baseline characteristics of patients of the pooled analysis of three trials of the TRIUMF series

Criterion	Total population (n=5960)		Stage 1 hypertension (n=560; 9.4 %)		Stage 2 hypertension (n=2941; 49.5 %)		Stage 3 hypertension (n=2446; 41.1 %)	
	n/value	%	n/value	%	n/value	%	n/value	%
Male	2281	38.3	188	34	1144	39	943	39
Female	3677	61.7	372	66	1797	61	1501	61
Av. age, years								
Male	60.73		59.64		60.62		61.11	
Female	64.85		62.93		64.54		65.69	
Av. dur. of hypertension, years	11.65		9.63		10.82		13.11	
Av. SBP, mm Hg	171.92		149.73		164.08		186.58	
Av. DBP, mm Hg	98.73		89.22		95.35		105.07	
Stage 1 hypertension		9.4						
Stage 2 hypertension		49.5						
Stage 3 hypertension		41.1						
Risk factors								
Smoking		22		22		22		23
CV mortality in family history		28.71		24		29		31
Obesity BMI \geq 30 kg/m ²		41.9		28		37		45
Laboratory examinations								
Cholesterol > 5.0 mmol/L	3754	79.3	322	75.4	1844	77.8	1577	82
Glucose 7.0 mmol/L and >	611	12	36	7.7	244	9.6	330	15.8
Creatinine, mkmol/L	n=2993/v.88.9							
below 115 mkmol/L men or 107 mkmol/L women	2524	84.3	240	90.9	1227	84.3	1046	82.9
155–133 mkmol/L men or 107–124 mkmol/L women	370	12.4	20	7.5	189	13	161	12.8
\uparrow 133 mkmol/L men or 124 mkmol/L women	99	3.3	4	1.5	40	2.7	55	4.4
Comorbidities								
DM	1195	20.1		14.8		18		23.8
Angina pectoris	1996	33.5		24		31.9		37.6
Myocardial infarction (MI)	635	10.7		7.7		11		10.7
Lesions of peripheral vessels	854	14.3		15		13		15.7
LVH	4591	77		70.7		77		78.7
AF	370	6.2		3.8		5.3		7.9
HF	1686	28.3		24.5		25.2		32.9
Stroke	604	10.1		8		9		11.8
Kidney disease	497	8.3		8		7.2		9.7

Table 2
Characteristics of baseline antihypertensive therapy (at the time of inclusion in the study)

Criterion	Total population (n=5960)		Stage 1 hypertension (n=560; 9.4 %)		Stage 2 hypertension (n=2941; 49.5 %)		Stage 3 hypertension (n=2446; 41.1 %)	
	n/value	%	n/value	%	n/value	%	n/value	%
Treatment								
SPC	2498	47						
Combination of individual tablets	2834	53						
Number of AH drugs 2	3159	65	330		1716		1277	
3	1682	35	146		756		778	

Table 3
Distribution of patients based on the baseline antihypertensive therapy

Criterion	Total population		Stage 1 hypertension (n=560; 9.4 %)		Stage 2 hypertension (n=2941; 49.5 %)		Stage 3 hypertension (n=2446; 41.1 %)	
	n/value	%*	n/value	%	n/value	%	n/value	%
2 drugs								
ACEi + diuretic	1031	33	115	35	522	30	389	31
ACEi + CCB	891	28	101	31	475	28	311	24
ARB + diuretic	473	15	29	9	253	15	189	15
ARB + CCB	285	9	21	6	145	8	116	9
CCB + diuretic	48	2	7	2	23	1	18	1
BB + diuretic	53	2	6	2	24	1	23	2
ACEi + BB	378	12	36	11	185	11	155	12
Other	171	5	14	4	87	5	70	6
* 3159 = 100 %								
3 drugs								
ACEi + CCB + diuretic	471	28	43	29	224	30	204	26
ARB + CCB + diuretic	198	12	13	9	76	10	109	14
BB + ACEi + diuretic	441	26	43	29	193	26	204	26
BB + ARB + diuretic	136	8	14	10	61	8	61	8
BB + CCB + diuretic	34	2	7	5	8	1	19	2
Other	402	24	26	18	194	26	181	23
* 1682 = 100 %								

It should be noted that we have identified some trends in the choice of drug dose by the investigators. In particular, the most frequently prescribed dose was 10/2.5/5 mg (36.5 %), and the lowest dose was 5/1.25/5 mg (30.7 %). In our opinion, these patterns can be explained by the fact that the minimum dose is most

often chosen by clinicians right after switching from another combination therapy, and the 10/2.5/5 mg dose contains increased doses of perindopril arginine and indapamide with the same dose of amlodipine, which allows to improve further antihypertensive efficacy with a lower risk of adverse effects.

Table 4

Distribution of patients based on the administration of different doses of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine*

Criterion	Total population (n=5960)		Stage 1 hypertension (n=560; 9.4 %)		Stage 2 hypertension (n=2941; 49.5 %)		Stage 3 hypertension (n=2446; 41.1 %)	
	n/value	%	n/value	%	n/value	%	n/value	%
Dosing of the original SPC of perindopril arginine/ indapamide/amlodipine								
5/1.25/5	1828	30.7	347	62%	1104	38%	367	15%
5/1.25/10	389	6.5	35	6 %	234	8 %	119	5 %
10/2.5/5	2184	36.6	129	23%	1151	39%	902	37%
10/2.5/10	1559	26.2	49	9 %	452	15%	1058	43%

* The difference between indicators is statistically significant compared to those for different doses of the original SPC of perindopril arginine, indapamide and amlodipine, respectively (p<0.05).

It is notable that cardiologists used the maximum dose of the drug almost twice as often as family practitioners, which led to more effective BP control ($\leq 130/80$ mm Hg) in a larger group of patients (69.7 % vs. 59.1 % with family practitioners – TRIUMF-3 data).

Data on the prescription of Triplixam are summarized in *Table 4* and *Appendix 1*.

One of the key criteria for choosing the dose of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine was the BP values at baseline – quite a logical pattern can be observed: the more pronounced the degree of hypertension, the higher the dose of the drug prescribed by physicians. At the same time, it is obvious that this was one of the main, but not the only, selection criteria, as the presence of comorbidities and baseline therapy played a significant role. It is noteworthy that higher doses of the original SPC of perindopril arginine/ indapamide/amlodipine were prescribed more frequently to patients who had been using a combination of three drugs before enrollment in the study (*see Appendix 1*).

In our opinion, one of the most urgent problems in the management of hypertension is the widespread practice of delaying the prescription of a triple combination of antihypertensive drugs in the early stages of hypertension. The main reason is the fear of physicians about the «extra power» of this combination, which, in their opinion, can cause a significant decrease in BP below the patient's physiologically normal values [9–10, 17]. That is why, in clinical practice, the triple combination is often prescribed mainly to patients with stage 3 hypertension, when other combination therapy no longer allows achieving target BP values [9–10, 14–15, 17]. At the same time, at this stage, the patient already

has comorbidities and a high risk of cardiovascular complications due to the late initiation of adequate therapy [11]. The consequences are, at minimum, the need for higher doses of the triple combination or the need to prescribe an additional, fourth drug.

In the analysis of the three trials of the TRIUMF series, we noted an important thing from a practical point of view: the administration of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine to patients with stage 1 hypertension and lower baseline BP values was accompanied by a decrease (normalization) of BP by fewer units than in the case of higher BP values (more severe hypertension). This trend can be clearly seen in *Figure 1*.

This is due to physiologically inherent mechanisms of BP counterregulation in the human body. Maintaining pressure in the aorta is the only mechanism that contributes to the body's survival. In fact, with the use of antihypertensive drugs, one of the pharmacological effects will be a decrease in this parameter, which will result in the activation of neurohumoral regulation (sympathoadrenal system) to compensate for the decrease in aortic pressure. That is why use of SPC for low-grade hypertension will not result in excessive BP reduction due to the inclusion of mechanisms of BP counterregulation. The existence of this mechanism is proved by studies in which the placement of a rigid stent in the baroreceptor zone of the carotid arteries was accompanied by the development of collaptoid states in patients [16].

In all patients with varying stages of hypertension, a gradual and steady decrease in BP was observed starting with the first control visit one (for inpatients) or two weeks after the therapy initiation. It is important to

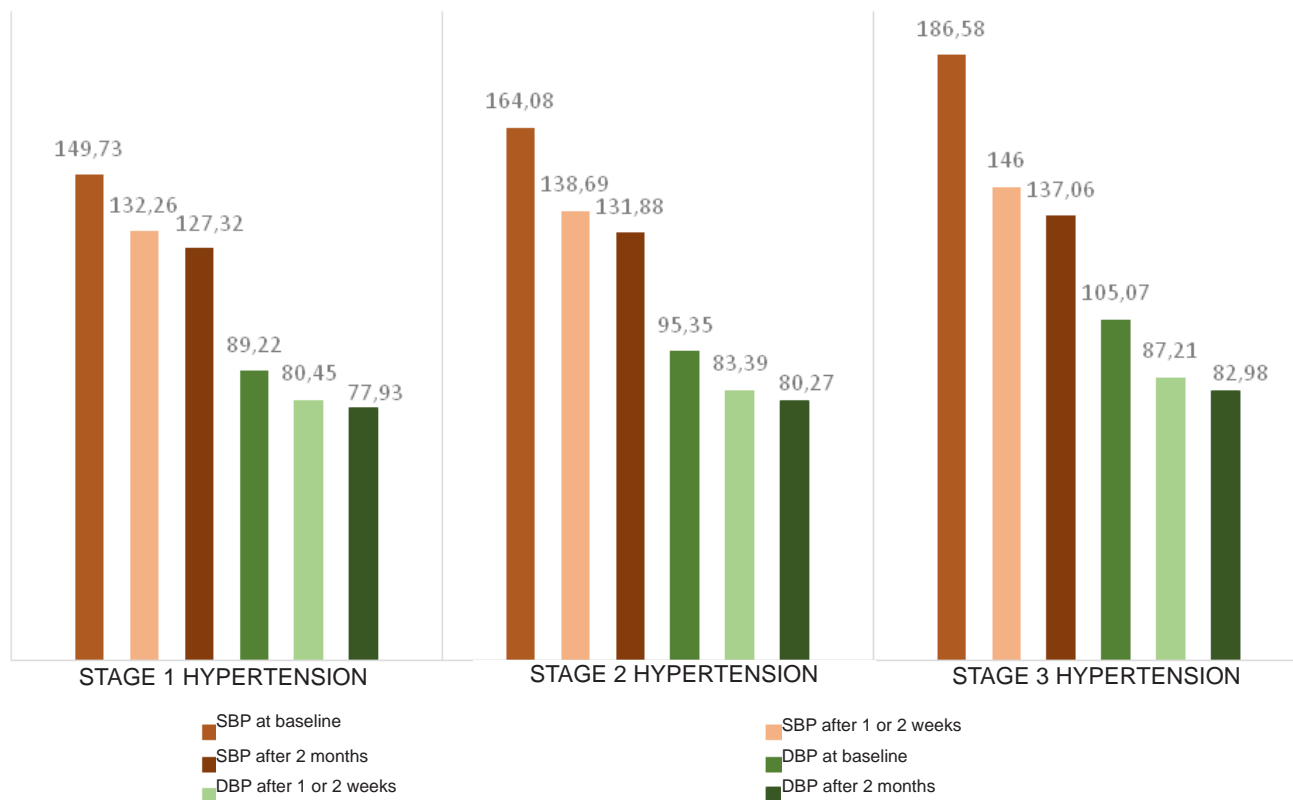


Figure 1. Dynamics of SBP/DBP changes in patients with different stages of hypertension (n=5960, * difference between indicators is statistically significant compared to those before treatment with the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine ($p < 0.001$)).

note that the decrease in BP during the first week was not rapid due to the gradual development of the pharmacological effect of the drug components, which has a very positive effect on the tolerability of therapy by patients, as they do not experience sharp fluctuations in BP and associated changes in their health. It should also be noted that the intensity of the pressure reduction depended solely on the baseline BP (it was more moderate in stage 1 hypertension and increased with severity of the disease) and did not depend on the baseline therapy, as described in more detail in previous publications.

The antihypertensive effect increased steadily throughout the observation period. BP decreased by an average of 38.67 mm Hg (SBP) and 17.96 mm Hg (DBP), which was statistically significant in the general patient population. Most modern clinical guidelines and recommendations for the treatment of hypertension are known to be unanimous regarding the target BP, which should be below 140/90 mm Hg. However, good tolerance to the therapy does not preclude the possibility of maintaining BP at 130/80 mm Hg or lower, as this is associated with a lower risk of developing CV complications.

After 2 months of therapy, the vast majority of treated patients (84 %) achieved BP values below or equal to 140/90 mm Hg. However, there were certain differences depending on the administered dose of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine (Figure 2).

We should also comment on the correlation between the dose of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine and the pattern of BP reduction in patients with hypertension of varying severity (Table 5).

The first pattern that draws attention is the prescription of higher doses of SPC to patients with higher BP values, but as we noted above, this was not the only criterion for dose selection (important factors influencing the investigator's choice of the dose of the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine were the presence of comorbidities and previous antihypertensive therapy). In addition, when analyzing the dynamic pattern of BP reduction, there was actually a comparable (percentage) decrease in BP:

- at the first visit (week 1 or 2): the use of D1 led to a decrease in SBP by 16.65 %; D2 – by 15.65 %; D3 – by 17.6 %; D4 – by 20.74 %.

Table 5

BP reduction pattern in patients with hypertension of varying severity depending on the dose of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine

Criterion	Total population		D1 (n=1828; 30.7 %)		D2 (n=389; 6.5 %)		D3 (n=2184; 36.6 %)		D4 (n=1559; 26.2 %)	
	n	value	n	value	n	value	n	value	n	value
Entire population										
Average SBP										
Initial	5182	172.25	1557	164.13	342	168.28	1862	172.69	1281	182.29
in 1 week or 2 weeks	5182	141.15	1557	136.81	342	141.93	1862	142.27	1281	144.48
in 2 months	5117	133.58	1553	130.2	341	134.52	1858	134.4	1280	136.23
Mean DBP										
Initial	5182	98.85	1557	95.67	342	97.12	1862	99	1281	102.75
in 1 week or 2 weeks	5182	84.71	1557	82.62	342	84.50	1862	85.36	1281	86.30
in 2 months	5117	80.89	1553	79.18	341	80.94	1858	81.24	1280	82.48

D1 refers to the dose of the active substances perindopril arginine/indapamide/amlodipine, respectively (5/1.25/5 mg); D2 (5/1.25/10 mg); D3 (10/2.5/5 mg); D4 (10/2.5/10 mg).

- the same values in 2 months: D1 – by 20.67 %; D2 – by 20.06 %; D3 – by 22.17 %; D4 – by 25.27 %.
- with DBP, the percentage of decrease was as follows: D1 – 13.64 %; D2 – 12.99 %; D3 – 13.8 %; D4 – 16.01 % during the first week of therapy.
- decrease in DBP after 2 months from the start of therapy was as follows: D1 – 17.24 %; D2 – 16.66 %; D3 – 17.94 %; D4 – 19.73 %.

Thus, the BP reduction was gradual, but stable and proportional to the baseline values. The antihypertensive effect of the SPC is known to begin from the first days of therapy, but its development (increase) occurs gradually: the main part of the antihypertensive effect

is developed during the first week, while the final stabilization and, in most cases, the achievement of target BP values occurs by the second month of therapy. A proportional decrease in SBP and DBP in patients (the percentage is comparable) should also be noted, which indicates an effective correction of all components of the pathogenesis.

Tolerability of therapy was assessed in each trial of the TRIUMF series [9–10, 17]. Thus, about 1.0 % of patients in the TRIUMF-1 trial discontinued the study SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine due to the development of adverse effects: hypotension (6 (0.5 %)), lower leg edema (4 (0.3 %)), dry cough (2 (0.16 %)). During the study period, 66 (1.86 %) patients

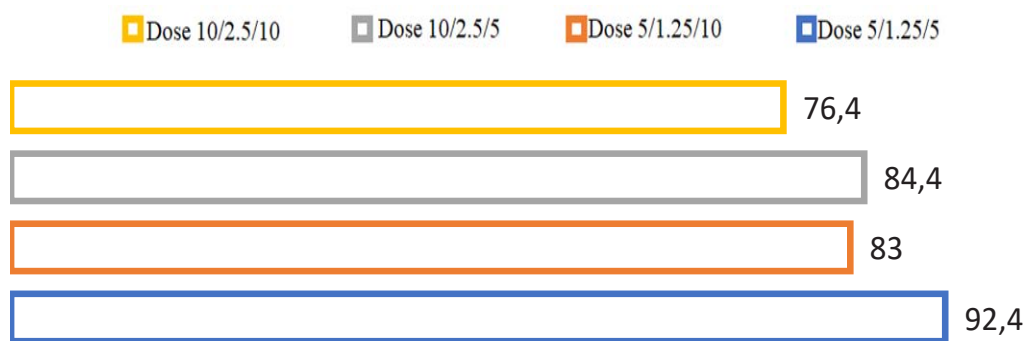


Figure 2. Achieving a BP level of 140/90 mm Hg or lower after 2 months of therapy, depending on the dose of the original SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine.

in TRIUMF-2 trial had adverse reactions. Peripheral edema (n=19; 0.5 %) and dry cough (n=15; 0.4 %) were most common, but in less than 1 % of patients. In TRIUMF-3 trial, only 26 (0.63 %) patients had adverse reactions. The most commonly observed symptoms were cough (n=7), lower extremity edema (n=8), and hypotension (n=9). SPC was well tolerated – adverse events were observed rarely, which can be explained by the previous administration of two (65 %) or three (35 %) antihypertensive drugs comprising the SPC to the patients.

Adherence to treatment was determined in TRIUMF-2 and TRIUMF-3 trials before and after 2 months of therapy with the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine. The use of 1 pill instead of three with each individual active ingredient simplifies the drug regimen, makes it more convenient for the patient, and therefore helps to increase adherence and, as a result, the effectiveness of treatment, including in the long term.

It should be noted that the initial adherence to treatment for the majority of participants in TRIUMF-2 and TRIUMF-3 was low (51.4 % and 63.0 %, respectively), 38.2 % and 27.5 % had moderate adherence, and only 10.3 % and 9.5 % had high adherence. After 2 months of therapy, the situation changed significantly: a significant improvement in the adherence to treatment was observed in most patients (75 % in TRIUMF-2 and 70 % in TRIUMF-3). The number of patients with low adherence decreased to 2.7 % and 7.7 %, and with high adherence increased to 54.1 % and 48.3 %, respectively.

Separately, we analyzed the use of BB in the treatment of the study cohort of patients with hypertension. Some patients were treated with BB prior to enrollment in the study (n=1925): BB was part of a 2-drug combination therapy (31 %), a 3-drug combination therapy (51 %), a 4-drug combination therapy (12 %), or was taken as monotherapy (6 %).

After patients were enrolled in the study and switched to the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine, an additional prescription of BB was made at the first visit in 122 patients (2.04 % of the total population). In total, 2012 patients (33.7 %) received complex therapy with the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine and BB.) Description of the study group is provided in *Annex 2*.

It is noteworthy that the inclusion of BB in the treatment led to slight differences in the distribution of patients receiving different doses of the SPC: in particular, the percentage of patients receiving the maxi-

imum dose of the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine in combination with BB increased (the number of patients receiving other SPC dosing options slightly decreased). This pattern is quite reasonable, since the vast majority of patients (56 %) who received the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine and BB had stage 3 hypertension and comorbidities that acquired additional use of BB, such as angina pectoris (33.5 %) and HF (28.3 % of subjects) (the percentage is higher than in less severe hypertension).

It is important to note that 83.89 % of patients treated with the combination of the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine + BB achieved the target BP (140/90 mm Hg or lower) after 2 months of therapy; another 9.36 % achieved BP of 130/80 mm Hg or lower (*Figure 3*).

The analysis of dose changes of the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine when used concomitantly with BB is also an important indicator, as these data allow us to assess not only the efficacy of the combination therapy but also its tolerability. In the vast majority of patients, no dose adjustment was performed (87 %), and the percentage of patients who received a reduced dose of the SPC was even higher (7 %) than the number of patients who received an increased dose (5 %). These data indicate the effectiveness of the combined use of drugs, as well as significant prospects for further study of the efficacy and tolerability of this combination, and assessment of the feasibility of their combined use, especially in terms of reducing cardiovascular risks in the long term.

CONCLUSIONS

1. In the TRIUMF trials (polled analysis includes 5960 patients), according to a survey of investigators, the main criterion for choosing the original single pill combination (SPC) of perindopril arginine/indapamide/amlodipine should be considered insufficient efficacy of previous antihypertensive therapy (86 %), optimal composition of the components of the antihypertensive combination (ACE inhibitor, diuretic, CCB), high efficacy of the combination in long-term treatment (90 %), and convenience of pill's administration (88 %).

2. Initially investigators most often prescribed a SPC with the lowest dose of amlodipine – 5 mg (67.3 % of patients), given the possible development of hypotension and the occurrence of adverse effects (lower extremity edema). However, during the study, SPC was

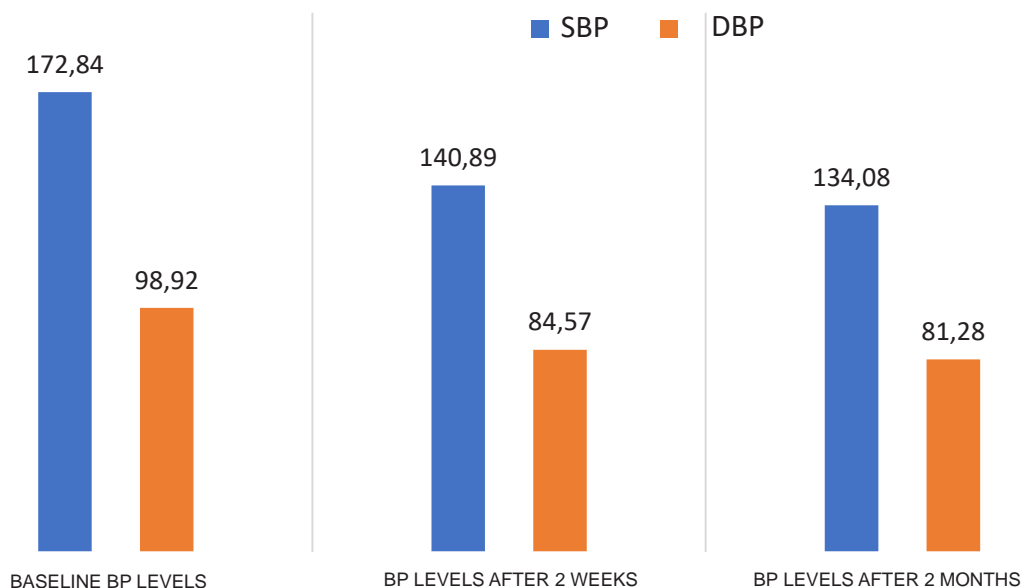


Figure 3. Dynamic pattern of BP reduction in response to the combination of the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine+BB (n=2012, p<0.001).

well tolerated – adverse events were observed in 0.63 % (Tr. 1), 1 % (Tr. 3) and 1.86 % (Tr. 2) of cases, which can be explained by the previous administration of two (65 %) or three (35 %) antihypertensive drugs comprising the SPC to the patients.

3. One of the important criteria for choosing the dose of a triple SPC is the baseline BP values. The higher the degree of hypertension, the higher the dose prescribed by physicians. The minimum dose of SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine (5/1.25/5 mg) was prescribed for stage 1 hypertension in 62 %, stage 2 hypertension in 38 %, and stage 3 hypertension in 15 % of patients; the maximum dose (10/2.5/10 mg) was prescribed for stage 1 hypertension in 9 %, stage 2 hypertension in 15 %, and stage 3 hypertension in 43 % of patients enrolled in the study (p<0.05).

4. In all patients with varying degrees of hypertension severity, a gradual significant decrease in BP was observed (1–2 weeks up to 2 month). The intensity of BP reduction depended on the baseline BP values.

Cardiologists used the maximum dose of the drug almost twice as often as family practitioners, which led to more effective BP control ($\leq 130/80$ mm Hg) in a larger group of patients (69.7 % vs. 59.1 % with family practitioners – TRIUMF-3 data).

5. Beta-blockers (BB, n=2012 (33.7 %)) were prescribed due to the presence of a comorbidity (coronary

heart disease, angina pectoris – 33.5 %) rather than due to lowered BP. The combination of perindopril arginine/indapamide/amlodipine with BB was well tolerated; after 2 months, 83.9 % of patients achieved BP of 140/90 mm Hg or lower, and after 2 months, another 9.36 % achieved BP of 130/80 mm Hg or lower.

6. Regular medical supervision (cardiologists, family practitioners), high antihypertensive efficacy, convenience of administration (one pill instead of three) and good tolerability of the original single pill combination of perindopril arginine/indapamide/amlodipine led to a significant improvement in adherence to treatment (TRIUMF-2, TRIUMF-3) in most patients (75 and 70 %). Based on the results of a pooled analysis of 5960 patients with a history of taking combination therapy (2 drugs – 65 %, 3 drugs – 35 %), this allowed to achieve target BP levels (140/90 and lower) in 84 % of cases after 2 months of therapy with SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine.

Study Limitations

The study did not prospectively evaluate the effectiveness of previous antihypertensive therapy with a combination of individual drugs. This data was obtained through targeted history taking. This is especially true for the evaluation of patients who were treated with simultaneous combination of certain drugs from the groups of ACE inhibitors, diuretics, CCBs.

References

1. Masenga, SK, Kirabo A. Hypertensive heart disease: risk factors, complications and mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023;10:1205475. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1205475>.
2. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and hypertension in the elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.544302>
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:223–237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>.
4. Lutai MI. Efektyvnist' kombinovanoi terapii arterial'noi hipertenzii v Ukraini: rezul'taty bahatotsentrovoho doslidzhennia TRIUMF. *Ukr J Cardiol*. 2016;4:17-28.
5. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123:327–34. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792>.
6. Dai H, Bragazzi NL, Younis A, Zhong W, Liu X, Wu J, Grossman E. Worldwide Trends in Prevalence, Mortality, and Disability-Adjusted Life Years for Hypertensive Heart Disease From 1990 to 2017. *Hypertension*. 2021 Apr;77(4):1223-1233. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16483>. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33583201.
7. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D. International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
8. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European society of hypertension practice guidelines for office and out-of-office BP measurement. *J Hypertens*. 2021;39:1293. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>.
9. Lutai MI, Lysenko HF. Likuvannia arterial'noi hipertenzii fiksovanoi kombinatsiieiu inhibitora anhiotenzynperetvorivual'noho fermentu, blokatora kal'tsiievykh kanaliv i tiazypododobnoho diuretyka. Rezul'taty ukrains'koho bahatotsentrovoho doslidzhennia TRIUMF-2. *Ukr J Cardiol*. 2017;4:16-31. <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/12.1>. Ukrainian.
10. Lutai MI, Lysenko HF, Golikova IP, Lomakovs'kyj OM, Moiseienko OI, Nadiuk AV. TRIUMF-3: antyhipertenzivna terapiia v Ukraini – optymizatsiia arterial'noho tysku u fokusi. Vykorystannia potrijnoi fiksovanoi kombinatsii antyhipertenzyvnykh zasobiv u praktytsi simejnoho likaria. *Ukr J Cardiol*. 2020;3:9-24. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.3.924>. Ukrainian.
11. Lazariev PO. Korotkyi ohliad suchasnykh pidkhodiv do terapii rezystentnoi arterial'noi hipertenzii. *Liky Ukrainy*. 2024;1(277):26-27. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2024.1\(277\)](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2024.1(277)). Ukrainian.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high BP in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127–e248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
14. Kishore SP, Salam A, Rodgers A, Jaffe MG, Frieden T. Fixed-dose combinations for hypertension. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):819-820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31814-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31814-2). PMID: 30215377.
15. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr. Med. Res. Opin*. 2014;26:2415–2422. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.964853>.
16. Sirenko YuM, Radchenko HD, Martsovenko IM. Experience of treatment of patients with arterial hypertension by the Ukrainian generic drugs. *Ukr J Cardiol*. 2010;1:27-40. Ukrainian.
17. Lutai MI on behalf of the TRIUMPH study investigators. The effectiveness of combination therapy of arterial hypertension in Ukraine: results of a multicenter TRIUMPH trial. *Ukr J Cardiol*. 2016;4:17-28. <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/21/ujc%204%2016>. Ukrainian.

Зведений аналіз серії досліджень ТРІУМФ: ефективність використання потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів у практиці лікарів різних ланок в Україні

М.І. Лутай, І.П. Голікова, О.М. Ломаковський, Н.Ю. Чубко, Т.О. Брюханова

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

Мета дослідження – порівняти дані, отримані у дослідженнях серії ТРІУМФ (антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску у Фокусі), зокрема ТРІУМФ-1, ТРІУМФ-2, ТРІУМФ-3, для визначення можливих закономірностей та вагомих факторів, що впливають на контроль артеріального тиску (АТ) в пацієнтів, які приймали 2 і більше антигіпертензивних препаратів, та перейшли на використання оригінальної потрійної фіксованої комбінації (ФК) периндоприл + індапамід + амлодипін.

Матеріали і методи. Для проведення зведеного аналізу за даними трьох досліджень серії ТРІУМФ було відібрано дані 5960 пацієнтів. Всі ці дослідження були мультицентровими проспективними та проводились у різні терміни на території України із залученням лікарів загальної практики (ТР-1), спеціалістів-кардіологів (ТР-2) і сімейних лікарів (ТР-3). Відповідно до критеріїв у дослідження могли бути залучені пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ), віком понад 18 років, які за даними анамнезу попередньо приймали 2 або 3 антигіпертензивні препарати не менше ніж 1 місяць, але АТ у них залишався вище ніж 140/90 мм рт. ст. Препаратом вибору для подальшої терапії стала ФК периндоприлу аргініну, амлодипіну та індапаміду – «Трипліксам» («Серв'є», Франція). Тривалість спостереження кожного пацієнта становила 3 місяці. Пацієнти відвідували лікарів через 1–2 тижні, 2 та 3 місяці від початку дослідження та відповідної корекції терапії. До (спостереження?) і через 2 місяці оцінювали показник прихильності до лікування. Окремо проаналізовано використання бета-блокаторів (ББ) в терапії досліджуваної когорти пацієнтів з АГ. Остаточний аналіз містив порівняння даних, отриманих у дослідженнях серії ТРІУМФ.

Результати та обговорення. Застосування ФК периндоприлу аргініну, індапаміду та амлодипіну (П/І/А) дало змогу досягнути цільових рівнів АТ (140/90 і менше) через 2 місяці терапії у 84 % пацієнтів, які попередньо (за даними анамнезу) приймали комбіновану терапію (2 препарати – 65 %, 3 препарати – 35 %). Одним із важливих критеріїв вибору дози потрійної ФК слід вважати вихідні цифри АТ. Чим вищий ступінь АГ, тим вища доза, призначена лікарями. Мінімальна доза ФК П/І/А (5/1,25/5 мг) призначалась при АГ I ступеня – у 62 %, АГ II – у 38 %, АГ III – у 15 % пацієнтів; максимальна (10/2,5/10 мг) – при АГ I – у 9 %, АГ II – у 15 %, АГ III – у 43 % залучених у дослідження пацієнтів ($p < 0,05$). Терапія потрійною ФК П/І/А характеризувалася доброю переносимістю: побічні дії спостерігались у 0,63 % (ТР-1), 1 % (ТР-3) та 1,86 % (ТР-2) випадків, що значною мірою зумовлено попереднім застосуванням у обстежених пацієнтів двох (65 %) або трьох (35 %) антигіпертензивних засобів, що входять у ФК. Призначення ББ ($n=2012$) обумовлювалось не стільки зниженням АТ, скільки наявністю супутньої патології (ішемічна хвороба серця, стенокардія – 33,5 %, серцева недостатність – 28,3 %). Комбінація периндоприл / індапамід / амлодипін з ББ добре переносилась і через 2 місяці прийому у 83,9 % пацієнтів було досягнуто АТ \leq 140/90 мм рт. ст., а у 9,36 % \leq 130/80 мм рт. ст. Відзначено суттєве поліпшення прихильності до лікування (ТР-2, ТР-3) у більшості пацієнтів (відповідно 75 та 70 %), що зумовлено високою антигіпертензивною ефективністю, зручністю прийому (одна таблетка замість трьох) та доброю переносимістю оригінальної ФК.

Висновки. Регулярний лікарський нагляд (кардіологи, сімейні лікарі, лікарі загальної практики), висока антигіпертензивна ефективність ФК (цільових рівнів АТ через 2 місяці терапії досягли 84 % пацієнтів), зручність прийому (одна таблетка замість трьох), висока прихильність до лікування, підтверджена в дослідженнях ТР-2, ТР-3 у більшості пацієнтів та добра переносимість оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну обумовили суттєве поліпшення ефективності лікування пацієнтів з АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, фіксована комбінація, прихильність до лікування.

Appendix 1

DOSING of the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine.**1.1 Patient characteristics**

Criterion	Total population n=5960		D1 (n=1828; 30.7 %)		D2 (n=389; 6.5 %)		D3 (n=2184; 36.6 %)		D4 (n=1559; 26.2 %)	
	n/value	%	n/value	%	n/value	%	n/value	%	n/value	%
Male	2281	38.3	668	36.5	139	35.8	842	38.6	632	40.5
Female	3677	61.7	1160	63.5	249	64.2	1341	61.4	927	59.5
Av. age, years	60.7		59.26		60.05		61.44		61.47	
Male										
Female	64.8		63.08		64.93		65.24		66.45	
Av. dur. of hyperten, years	11.65		9.42		11.29		11.81		14.07	
Av. SBP, mm Hg	171.92		163.9		168.42		172.24		181.71	
Av. DBP, mm Hg	98.73		95.6		97.47		98.73		102.71	
Stage 1 hypertension		9.4		19		9		6		3
Stage 2 hypertension		49.5		61		60		53		29
Stage 3 hypertension		41.1		20		31		41		68
Risk factors										
Smoking		21.7		21.8		25.4		22.4		19.7
CV mortality in family history		28.7		26.4		32.9		29		30
Obesity BMI \geq 30 kg/m ²		41.9		36.4		37.5		44.8		45.5
Laboratory tests										
Total cholesterol, mmol/l	N= 4731	5.97								
Cholesterol > 5.0 mmol/l	3754	79.3		74.3		84.9		81.6		80.6
Glucose	N=5107	5.58								
7.0 mmol/L and >	611	12.0		7.6		10.1		11.3		19.2
Creatinine, mkmol/L	N=2993	88.9								
< 115 mkmol/L men or 107 mkmol/L women	2524	84.3		87.1		83.2		84.7		81.3
155–133 mkmol/L men or 107–124 mkmol/L women	370	12.4		9.7		10.1		12.5		15.3
>133 mkmol/L men or 124 mkmol/L women	99	3.3		3.2		6.7		2.8		3.4
Comorbidities										
DM	1195	20.1	259	14.2	62	15.9	441	20.2	433	27.8
Angina pectoris	1996	33.5	488	26.7	104	26.7	769	35.2	635	40.7
MI	635	10.7	164	9.0	33	8.5	249	11.4	189	12.1
Lesions of peripheral vessels	854	14.3	233	12.7	48	12.3	314	14.4	259	16.6
LVH	4591	77.0	1265	69.2	295	75.8	1746	79.9	1285	82.4
AF	370	6.2	106	5.8	12	3.1	135	6.2	117	7.5
HF	1686	28.3	383	21.0	110	28.3	659	30.2	534	34.3
Stroke	604	10.1	148	8.1	35	9.0	208	9.5	213	13.7
Kidney disease	497	8.3	144	7.9	37	9.5	172	7.9	144	9.2
Treatment										
SPC	2498	47	1828		389		2184		1558	
Combination of individual pills	2834	53	111		14		130		174	
Number of AH drugs 2	3159	65	1103	72.9	212	64.6	1234	65.8	780	60.2
3	1682	35	411	27.1	116	35.4	640	34.2	515	39.8

1.2. Analysis of achievement of BP control after 2 months

Parameter	D1 (n=1793)		D2 (n=383)		D3 (n=2156)		D4 (n=1532)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Less than or equal to 140 and 90	1657	92.4	318	83.0	1820	84.4	1171	76.4
Less than 130/80	297	16.6	36	9.4	178	8.3	109	7.1

1.3. BP dynamics

Criterion	Total population		D1 (n=1828; 30.7%)		D2 (n=389; 6.5%)		D3 (n=2184; 36.6%)		D4 (n=1559; 26.2%)	
	n	value	n	value	n	value	n	value	n	value
Entire population										
Average SBP, mm Hg										
Initial	5182	172.25	1557	164.13	342	168.28	1862	172.69	1281	182.29
Rep. after 1 week or 2 weeks	5182	141.15	1557	136.81	342	141.93	1862	142.27	1281	144.48
Rep. after 2 months	5117	133.58	1553	130.2	341	134.52	1858	134.4	1280	136.23
Mean DBP, mm Hg										
Initial	5182	98.85	1557	95.67	342	97.12	1862	99	1281	102.75
Rep. after 1 week or 2 weeks	5182	84.71	1557	82.62	342	84.50	1862	85.36	1281	86.30
Rep. after 2 months	5117	80.89	1553	79.18	341	80.94	1858	81.24	1280	82.48
In patient (1 week)										
Average SBP, mm Hg										
Initial	1799	173.90	552	165.59	103	169.47	648	173.84	496	184.14
Rep. after 1 week	1799	145.54	552	139.69	103	146.23	648	147.21	496	149.71
Rep. after 2 months	1755	132.61	526	126.42	97	128.09	624	130.88	474	131.11
Mean DBP, mm Hg										
Initial	1799	100	552	96.78	103	97.72	648	99.94	496	104.31
Rep. after 1 week	1799	87.1	552	84.28	103	86.34	648	87.74	496	89.40
Rep. after 2 months	1755	80.9	526	77.9	97	79.36	624	80.37	474	80.55

Appendix 2

Characteristics of patients treated with a combination of the original triple SPC of perindopril arginine/indapamide/amlodipine + BB

Criterion	Total population (n=5960)		On BB (n=1925)		BB added at Visit 1 (n=122)	
	n/value	%	n/value	%	n/value	%
Male	2281	38.3	778	40.4	46	38
Female	3677	61.7	1146	59.6	76	62
Av. age, years						
Male	60.73		61.4		60.48	
Female	64.85		65.9		62.62	
Av. dur. of hyperten., years	11.65		12.19		11.58	
Av. SBP, mm Hg	171.92		172.66		180.18	
Av. DBP, mm Hg	98.73		98.87		102.02	
Stage 1 hypertension		9.4		9		3
Stage 2 hypertension		49.5		46		41
Stage 3 hypertension		41.1		45		56
Smoking		22		22		18
CV mortality in family history		28.71		32		25
Obesity BMI ≥ 30 kg/m ²		41.9		35		48.98
Total cholesterol, mmol/L	N=4731/5.97		1679/5.91		99/6.0	
Cholesterol > 5.0	3754	79.3	1061	63.2	78	78
Glucose, mmol/L	N=5107/5.58		5.64		108/5.93	
7.0 mmol/L and >	611	12		13.4		19.6
Creatinine, mkmol/L	N=2993/88.9		89.3			91.8
below 115 mkmol/L men or 107 mkmol/L women	2524	84.3		84.9		80.56
155–133 mkmol/L men or 107–124 mkmol/L women	370	12.4		11.5		19.44
>133 mkmol/L men or 124 mkmol/L women	99	3.3		3.6		0
DM	1195	20.1	444	23		29
Angina pectoris	1996	33.5	812	42		30
MI	635	10.7	329	17		7
Lesions of peripheral vessels	854	14.3	304	16		11
LVH	4591	77	1500	78		79
AF	370	6.2	160	8		5
HF	1686	28.3	658	34		24
Stroke	604	10.1	216	11		11
Kidney disease	497	8.3	176	9		9
SPC	2498	47				
Combination of individual tablets	2834	53				
Number of AH drugs 2	3159	65				
3	1682	35				
Dose of Triplixam				BB + Triplixam		
5/1.25/5	1828	30.7	598		29	
5/1.25/10	389	6.5	128		6	
10/2.5/5	2184	36.6	703		34	
10/2.5/10	1559	26.2	618		30	

УДК 616.1:616.1-03

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.2334>

Характеристика факторів серцево-судинного ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів: результати дослідження ФАКТОР-дуо

Л.А. Міщенко, О.О. Матова від імені дослідників*

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

Мета роботи – вивчити характеристику факторів серцево-судинного ризику (ССР), структуру й ефективність терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) на тлі подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів, оцінити ефективність та переносимість блокаторів кальцієвих каналів (БКК) (амлодипіну та лерканідипіну) при додаванні до подвійної комбінації блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з діуретиком.

Матеріали і методи. Багатоцентрове дослідження проведено за участі 1616 пацієнтів з АГ, які приймали подвійну комбіновану антигіпертензивну терапію. Вивчали фактори ССР (статус куріння, споживання алкоголю, фізичну активність, наявність обтяженого сімейного серцево-судинного анамнезу), супутні серцево-судинні захворювання, порушення вуглеводного обміну, визначали індекс маси тіла, оцінювали поточну антигіпертензивну терапію та її ефективність за даними офісних вимірювань артеріального тиску (АТ). У випадку офісного АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. на тлі комбінації блокатора РААС з діуретиком додавали 3-й антигіпертензивний препарат амлодипін 5–10 мг/добу або лерканідипін 10–20 мг/добу. Потрійну комбіновану терапію приймали 1198 пацієнтів з АГ. Ефективність та переносимість лікування оцінювали через 4 тиж за даними офісних вимірювань та домашнього моніторингу АТ (ДМАТ). Лерканідипін приймали 76 % пацієнтів; амлодипін – 24 % пацієнтів.

Результати та обговорення. Пацієнти з АГ характеризувалися значною поширеністю ожиріння (38,6 %), куріння (27,9 %), недостатньою фізичною активністю (31,2 %). Суттєво вищий відсоток куріння та вживання алкоголю був зареєстрований серед чоловіків, натомість нижчий рівень фізичної активності – серед жінок. Цукровий діабет 2-го типу був практично у чверті пацієнтів, перенесений інсульт / транзиторна ішемічна атака – у 8,7 %, інфаркт міокарда / реваскуляризація – у 8,3 %. При цьому статинотерапію отримували 53,2 % обстежених, антитромбоцитарні препарати – 64,7 %.

Висновки. Додавання БКК сприяло досягненню цільового рівня офісного АТ у 69,1 % пацієнтів, оптимального АТ за даними ДМАТ у 54,3 % пацієнтів. Лерканідипін і амлодипін продемонстрували зіставну антигіпертензивну ефективність. Лерканідипін продемонстрував кращий профіль переносимості порівняно з амлодипіном: частота розвитку побічних ефектів була суттєво нижчою – відповідно 3,6 і 12,3 %; набряки гомілок траплялися у 6,5 раза частіше під впливом амлодипіну, ніж лерканідипіну.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фактори серцево-судинного ризику, подвійна комбінація антигіпертензивних препаратів, блокатори кальцієвих каналів.

* Список лікарів – учасників дослідження ФАКТОР-дуо наведено наприкінці статті

Міщенко Лариса Анатоліївна, д. мед. н., ст. наук. співр.,
зав. відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології
ORCID ID: 0000-0001-5484-854X
E-mail: larmish@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 30 липня 2024 р.

Mishchenko Larysa A., MD, DSc, senior researcher, Head
of the Department of arterial hypertension and comorbid
pathology SI «NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology»
of NAMS of Ukraine», Kyiv
ORCID ID: 0000-0001-5484-854X
E-mail: larmish@ukr.net

Received on 30.07.2024

Відомим є той факт, що в глобальному масштабі смертність внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ) переважає смертність від будь-якого іншого захворювання. Артеріальна гіпертензія (АГ) тривалий час залишається провідним чинником розвитку ССЗ. За даними ВООЗ 1,28 млрд дорослого населення віком від 30 до 79 років мають АГ, дві третини з них проживають в країнах із низьким і середнім рівнем доходу. У 2019 році глобальна поширеність АГ становила 34 % серед чоловіків і 32 % серед жінок [1]. В Україні поширеність АГ значно вища – 43 % чоловіків та 45 % жінок мають підвищений АТ. При цьому 65 % осіб знали про наявність у них АГ, 49 % лікувалися, натомість лише 14 % досягали цільового артеріального тиску (АТ) < 140/90 мм рт. ст., що суттєво нижче, ніж у середньому по світу – 21 % [2]. Зазвичай АГ співіснує з іншими факторами серцево-судинного ризику (ССР), нездоровим способом життя, які посилюють негативні ефекти АГ та самостійно сприяють розвитку ССЗ [3]. Оцінка і розуміння супутніх станів і факторів ССР є важливою передумовою для вибору стратегії лікування пацієнта з АГ.

Доведено, що тривалий оптимальний контроль АТ має найбільший потенціал для зменшення ризику ССЗ на популяційному рівні [4], тому більшість пацієнтів з АГ, крім модифікації способу життя, потребує медикаментозної терапії. Результати останнього ретроспективного аналізу лікування 1,1 млн пацієнтів з АГ у Великій Британії продемонстрували, що частота розвитку впродовж 10 років первинної кінцевої точки (нефатальні інфаркт міокарда та інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності або серцево-судинна смерть) була значно меншою при застосуванні подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів порівняно з монотерапією [5]. За умов високої прихильності до лікування подвійна комбінація є ефективною приблизно у 50–66 % пацієнтів з АГ [6]. Для досягнення більш інтенсивного контролю АТ (систоличний АТ (САТ) в межах 130–140 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) < 80 мм рт. ст.) у пацієнтів віком менше ніж 70 років, зважаючи на доведені переваги щодо поліпшення прогнозу шляхом зниження ризику розвитку ССЗ [7], рекомендована потрійна комбінація. Призначення трьох препаратів (блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), блокатора кальцієвих каналів (БКК) і тіазидного/тіазидоподібного діуретика) за даними досліджень забезпечує кращий контроль АТ, ніж звичайне лікування [8], і може контролю-

вати АТ у 90 % пацієнтів з АГ [9]. Однією з основних причин незадовільного контролю АТ в усьому світі залишається низька прихильність до антигіпертензивної терапії, а одним із суттєвих чинників неприхильності є виникнення побічних ефектів лікарських засобів. Зокрема найчастіший побічний ефект БКК – набряки гомілок, є суттєвою перешкодою на шляху до їх використання.

З огляду на ці аспекти доцільно вивчити характеристики факторів ССР та структури антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ, які приймають подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів і не досягають ефективного контролю АТ. Крім того, практичний інтерес полягає у порівняльному аналізі ефективності та переносимості двох БКК – амлодипіну та леркандипіну, при додаванні до подвійної комбінації блокатор РААС/діуретик пацієнтам із неконтрольованою АГ.

Мета роботи – вивчити характеристики факторів серцево-судинного ризику, структуру та ефективність терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією на тлі подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів, а також оцінити ефективність та переносимість блокаторів кальцієвих каналів (амлодипіну та леркандипіну) при додаванні до подвійної комбінації блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи / діуретик.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Багатоцентрове дослідження за участю 62 лікарів (сімейні лікарі, лікарі загальної практики, лікарі-кардіологи) амбулаторно-поліклінічних закладів м. Києва та Київської області, м. Львова та Львівської області, м. Дніпра та Дніпропетровської області, м. Чернігова, м. Кременчука, м. Запоріжжя, м. Івано-Франківська, м. Тернополя, Хмельницької області проведено у 2023–2024 рр.

Критеріями залучення в дослідження були:

- Чоловіки та жінки віком 18–80 років з гіпертонічною хворобою.
- Попередній прийом подвійної комбінованої антигіпертензивної терапії мінімум протягом місяця до скринінгу.
- Підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення були:

- Вторинна АГ.
- Перенесений мозковий інсульт, перенесений інфаркт міокарда менше ніж 1 рік тому.

- Стенокардія.
- Міокардит, вади серця, застійна серцева недостатність, що потребують спеціального лікування.
- Декомпенсований цукровий діабет та/або з епізодами гіпоглікемії в анамнезі.
- Вагітність та годування грудьми.
- Ниркова та печінкова недостатність.
- Зловживання алкоголем, наркотиками.

Дизайн дослідження передбачав візит відбору, на якому після підписання пацієнтом інформованої згоди оцінювали демографічні показники, фактори ССР (статус куріння, споживання алкоголю, фізичну активність, наявність обтяженого сімейного серцево-судинного анамнезу), вивчали супутні ССЗ, порушення вуглеводного обміну на основі анамнестичних даних та медичної документації. Фізикальне обстеження передбачало визначення антропометричних показників (зріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ)). Також на візиті відбору (візит 1) проводилася оцінка поточної антигіпертензивної терапії та її ефективність за даними офісних вимірювань АТ. Офісний АТ вимірювали за методикою, рекомендованою Європейським товариством гіпертензії [10]. Після проведеного обстеження у випадку неконтрольованої АГ (офісний АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.) на тлі подвійної комбінації блокатора РААС з діуретиком лікар на власний розсуд додавав 3-й антигіпертензивний препарат БКК (амлодипін 5–10 мг/добу або леркандипін 10–20 мг/добу).

Загалом у дослідження було залучено 1616 пацієнтів з АГ, з них 1198 особам (74,1 %), які приймали подвійну комбінацію блокатора РААС з діуретиком і не досягали цільових рівнів АТ, відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Артеріальна гіпертензія» та сучасних настанов із лікування АГ було додано БКК. В структурі призначень домінував леркандипін (Ванлерк, АТ «Київський вітамінний завод»), його було обрано для 76 % пацієнтів; амлодипіну було надано перевагу в інших 24 % пацієнтів. Вибір БКК та його дози ґрунтувалися на клінічному досвіді та вподобанні лікаря для кожного пацієнта. Ефективність інтенсифікованої терапії та її переносимість оцінювалась через (4 ± 1) тиж від візиту 1 за даними офісних вимірювань та домашнього моніторингу АТ (ДМАТ). Пацієнти були навчені проводити ДМАТ згідно з рекомендаціями Європейського товариства з АГ [10], всім їм була надана інструкція та форма для запису результатів ДМАТ. Оцінка ефективності та переносимості терапії передбачала

окремий аналіз у підгрупах амлодипіну та леркандипіну.

Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу змінних оцінювали за тестом Колмогорова – Смірнова, за результатами якого для аналізу даних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість та проценти. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна – Вітні, для порівняння якісних показників – хі-квадрат за Пірсоном з побудовою таблиць спряженості. При значенні $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими. Дані представлені у вигляді $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження було залучено 1616 пацієнтів з АГ, з яких 41,9 % становили чоловіки. Середній вік пацієнтів становив $(63,8 \pm 0,3)$ року, тривалість захворювання на АГ – $(13,3 \pm 0,3)$ року. Жінки були старші за чоловіків (відповідно $(65,5 \pm 0,4)$ і $(61,4 \pm 11,5)$ року, $p = 0,0001$) та мали триваліший анамнез АГ (відповідно $(14,0 \pm 0,4)$ і $(12,4 \pm 0,4)$ року, $p = 0,002$). Поміж обстежених 28,7 % вказували на обтяжений сімейний анамнез щодо ССЗ, 27,9 % осіб були активними курцями, 67,8 % осіб зазначили, що взагалі не вживають алкогольні напої, лише 1 % пацієнтів визнали щоденне вживання алкоголю. Достатній рівень фізичної активності (> 5000 кроків/день) засвідчив практично кожний четвертий опитуваний (24,6 %), 42,8 % вказали на щоденне подолання близько 5000 кроків, практично кожен третій (31,2 % осіб) зазначив, що проходить < 2000 кроків/день. Ожиріння було виявлено у 38,6 % пацієнтів (рис. 1).

Аналіз за статевою ознакою продемонстрував, що серед чоловіків було значно більше курців, ніж серед жінок (відповідно 51,5 і 9,6 %, $p = 0,0001$); значно більше чоловіків, у 3,6 раза, порівняно з жінками вказували про вживання алкоголю (51,6 і 14,2 %, $p = 0,0001$). Натомість жінки демонстрували нижчий рівень рухової активності: < 2000 кроків/день проходили 35,5 % жінок і 26,0 %, чоловіків ($p = 0,011$). За відсотковим показником обтяженої спадковості жінки та чоловіки з АГ не різнилися (31,1 % – для чоловіків, 27,3 % – для жінок, $p = 0,344$).

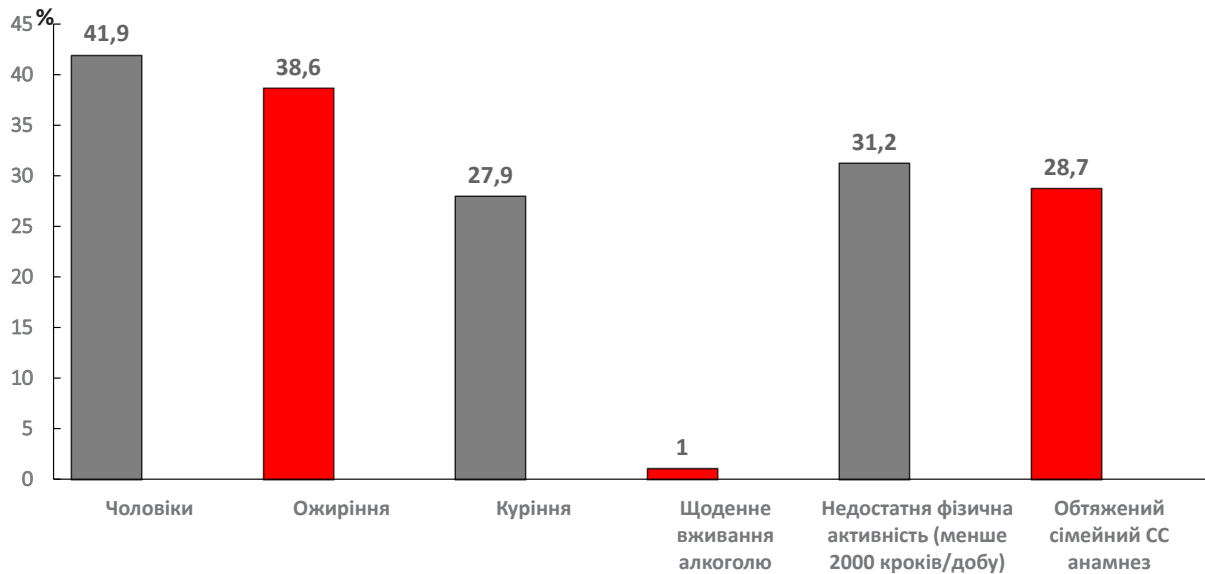


Рис. 1. Характеристика факторів ризику в пацієнтів, залучених в дослідження.

За даними медичної документації супутній цукровий діабет 2-го типу зареєстровано у 24,5 % пацієнтів, перенесений інсульт / транзиторна ішемічна атака (ТІА) – у 8,7 % осіб, інфаркт міокарда / реваскуляризація виявлено у 8,3 % пацієнтів (рис. 2). Відсоток пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та перенесеними цереброваскулярними подіями, ожирінням не відрізнявся між жінками і чоловіками, натомість інфаркт міокарда / реваскуляризація були у 2,4 раза частіше у чоловіків, ніж у жінок – відповідно 2,0 і 4,9 % ($p=0,0001$).

На момент скринінгу рівень САТ в середньому становив ($158,5 \pm 0,4$) мм рт. ст., ДАТ – ($91,3 \pm 0,3$) мм рт. ст., частота пульсу – ($75,0 \pm 0,3$) за 1 хв. У жінок вихідний ДАТ був нижчим, ніж у чоловіків (відповідно ($92,6 \pm 0,4$) і ($91,4 \pm 0,4$) мм рт. ст., $p=0,019$), вочевидь за рахунок старшого віку, показники САТ і ЧСС не різнились (рис. 3). На тлі подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів рівень АТ відповідав 1-му і 2-му ступеню АГ (40,4 і 51,2 % відповідно), лише 8,4 % мали АГ 3-го ступеня.

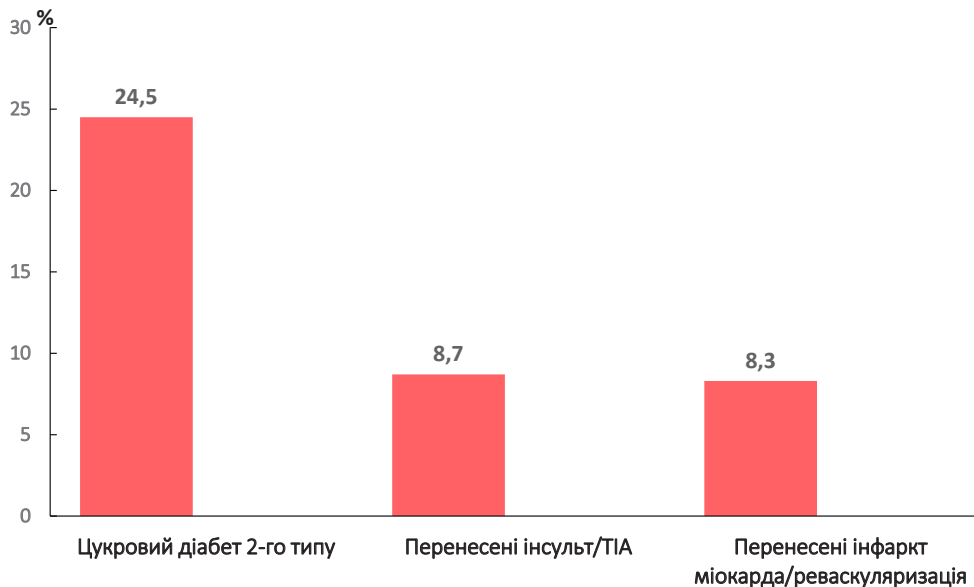


Рис. 2. Частота виявлення цукрового діабету 2-го типу і серцево-судинних захворювань серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, залучених у дослідження.

За результатами аналізу даних первинного обстеження було встановлено, що більшість (49,1 %) пацієнтів використовували комбінації на основі інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), серед яких домінували комбінації з діуретиком – 42,7 %. Комбінації на основі блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) отримували 40,8 %, серед них також переважали комбінації з діуретиком – 31,4 %. Бета-блокатор із блокатором РААС застосовували 9 % осіб, інші комбінації – 1,1 % пацієнтів (див. рис. 3). Варто зазначити, що більшість пацієнтів (84,5 %) приймали фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, на що вказували як чоловіки, так і жінки. За результатами опитування 60,5 % пацієнтів регулярно використовували антигіпертензивні препарати, інші – з перервами. Відсоток жінок, які постійно застосовували лікування, був значно вищий, ніж серед чоловіків (відповідно 65,1 і 53,7 %, $p=0,0001$).

Супутня терапія, яку приймали пацієнти з АГ, містила статини у 53,2 %, ацетилсаліцилову кислоту – 64,7 %, клопідогрель – 2,6 %. Суттєвої різниці між жінками та чоловіками щодо частоти застосування статинів, ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелю не було.

Серед 1616 пацієнтів з АГ для окремого аналізу було виділено 1198 осіб (74,1 %), що використовували подвійну комбінацію блокатора РААС з діуретиком і не досягали оптимального контролю АТ, яким лікарі на власний розсуд відповідно до чинних медико-технологічних документів додали БКК (лерканідипін або амлодипін). В структурі призна-

чень переважав лерканідипін, який використовувався у 910 пацієнтів (76,0 %), амлодипін додавали 288 (24,0 %) особам. Середня доза лерканідипіну становила ($13,6\pm 0,2$) мг (68 % від максимальної рекомендованої дози 20 мг), амлодипіну – ($7,1\pm 0,2$) мг (71 % від максимальної рекомендованої дози 10 мг), тобто застосовані середні дози препаратів були зіставними. Дози лерканідипіну розподілися так: 10 мг – приймали 567 пацієнтів (47,4 %), 20 мг – 343 пацієнти (28,6 %). Розподіл доз амлодипіну був таким: 5 мг було призначено 136 пацієнтам (11,3 %), 10 мг – 152 пацієнтам (12,7 %). Суттєвої різниці щодо призначення різних доз БКК між жінками і чоловіками не було. Додавання БКК (лерканідипіну або амлодипіну) сприяло значному зниженню рівня АТ. За даними офісних вимірювань значення САТ зменшилось з ($158,5\pm 0,4$) до ($131,9\pm 0,3$) мм рт. ст. ($p=0,0001$), в середньому на ($26,8\pm 0,4$) мм рт. ст. Рівень ДАТ знизився з ($91,9\pm 0,3$) до ($80,8\pm 0,2$) мм рт. ст. ($p=0,0001$), в середньому на ($11,1\pm 0,3$) мм рт. ст. (рис. 4). Використання потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів дозволило досягти цільового рівня офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. у 69,1 % пацієнтів, залучених у дослідження. Натомість оптимального цільового значення «домашнього» АТ < 135/85 мм рт. ст. було досягнуто у 54,3 % пацієнтів.

Більшість пацієнтів (80,3 %) приймали БКК ввечері, лише у 19,7 % осіб БКК призначено вранці разом з подвійною комбінацією антигіпертензивних препаратів. Результати аналізу продемонстрували, що при однаковому вихідному рівні АТ при-

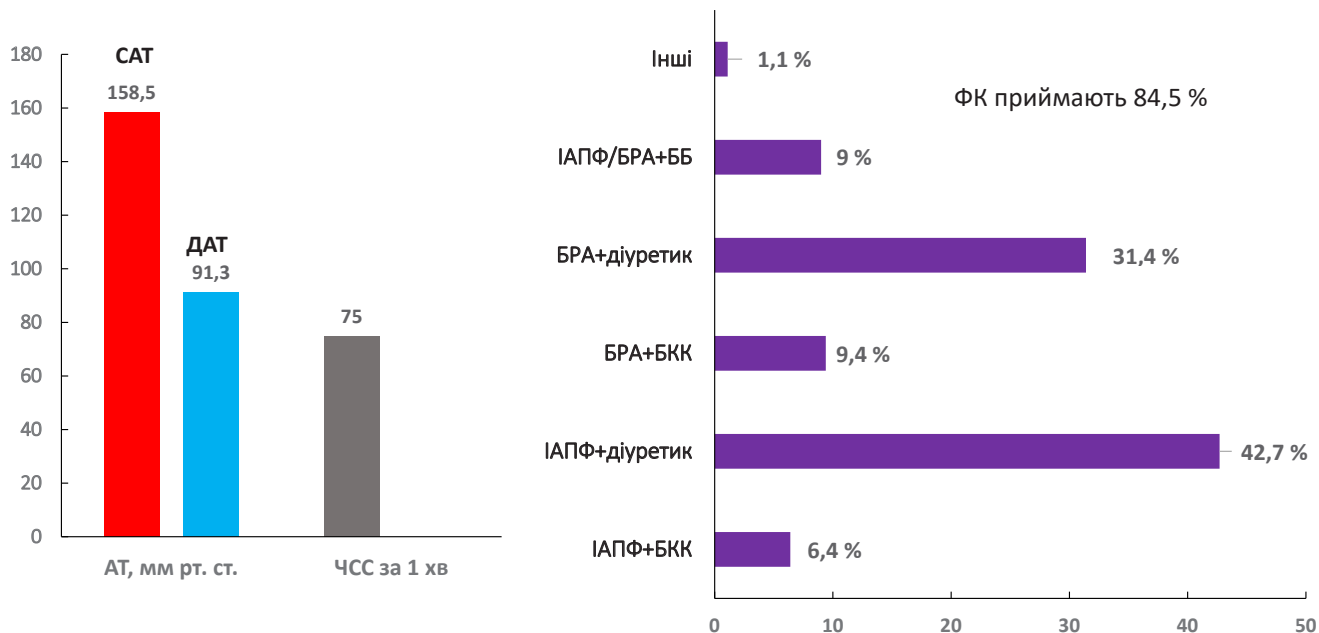


Рис. 3. Рівень артеріального тиску та застосована антигіпертензивна терапія на етапі скринінгу.

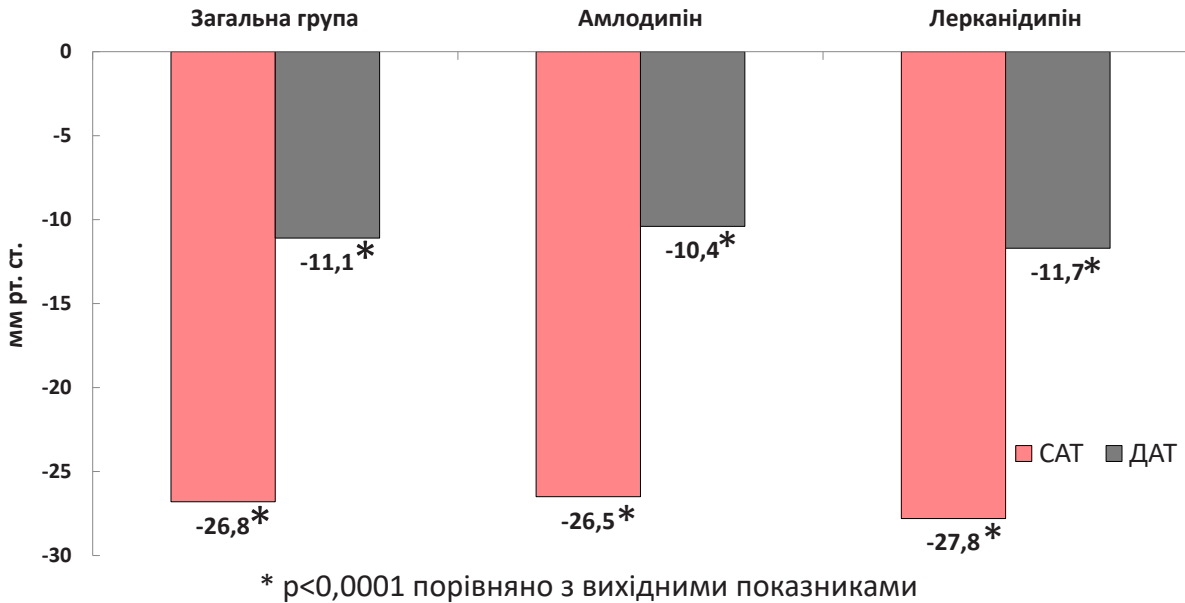


Рис. 4. Ефективність потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів при додаванні блокаторів кальцієвих каналів порівняно з подвійною комбінацією (в загальній групі пацієнтів, підгрупі амлодипіну та лерканідипіну).

йом БКК ввечері сприяв вірогідно більшому зниженню офісного САТ і ДАТ на $(27,9 \pm 0,4) / (11,8 \pm 0,4)$ мм рт. ст. (вечірній прийом), ніж додавання БКК вранці, відповідно на $(24,1 \pm 0,9) / (8,3 \pm 0,6)$ мм рт. ст., $p=0,0001$. Цільових рівнів АТ було досягнуто у

72,1 % пацієнтів, що використовували БКК ввечері, порівняно з 62,3 % пацієнтами, які додавали до подвійної комбінації БКК вранці ($\chi^2=7,5$, $p=0,023$). За даними домашнього вимірювання АТ час прийому БКК не впливав на ефективність антигіпер-

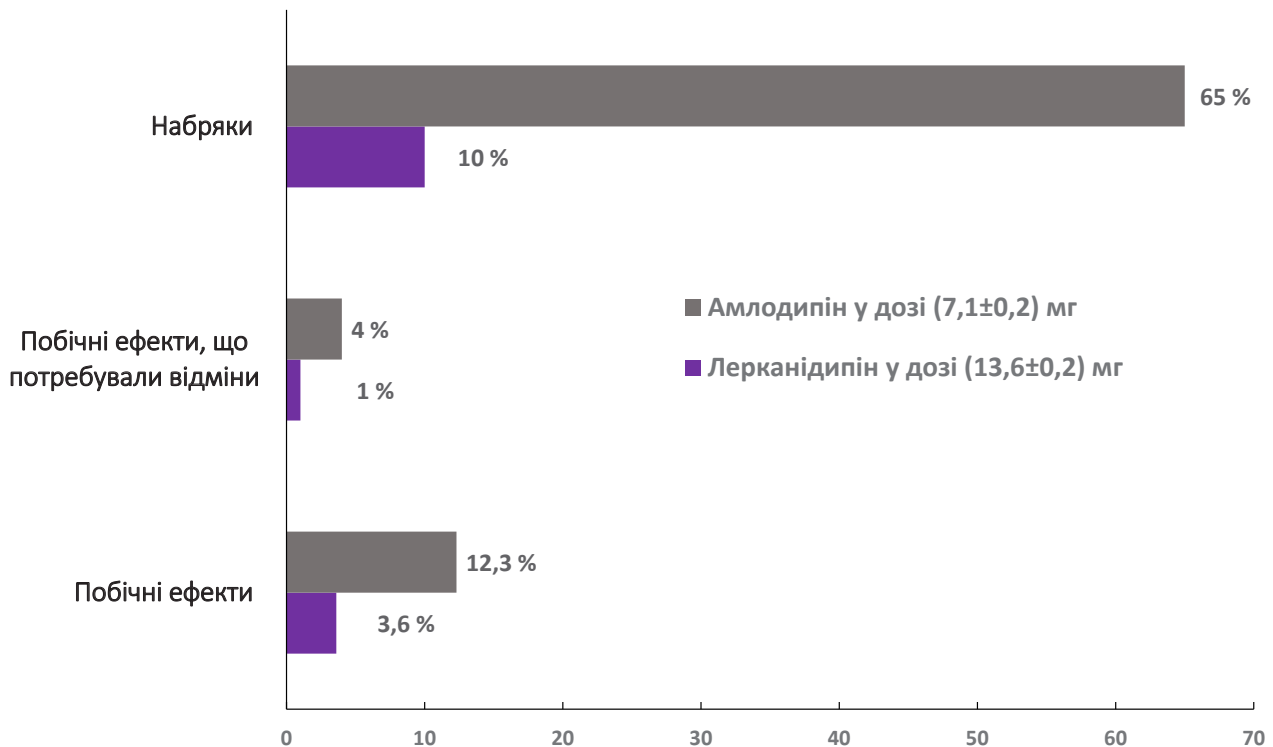


Рис. 5. Побічні явища на тлі додавання лерканідипіну та амлодипіну до подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів (різниця між підгрупами статистично значуща).

тензивної терапії. Ступінь зниження АТ також не залежав від статі пацієнтів.

Порівняльний аналіз антигіпертензивної дії лерканідипіну та амлодипіну продемонстрував зіставну ефективність обох БКК: офісний САТ/ДАТ знизився відповідно на $(27,8 \pm 0,4)/(11,7 \pm 0,3)$ та $(26,5 \pm 0,7)/(10,4 \pm 0,6)$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) (рис. 4). Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ за даними офісних і домашніх вимірювань, також не відрізнялася у групах порівняння: під впливом лерканідипіну цільовий офісний АТ досягнуто у 72,1 % пацієнтів, цільовий домашній АТ у 56,3 %; під впливом амлодипіну відповідно у 70,6 і 53,3 % пацієнтів. Пацієнти обох підгруп не різнилися за віком, статтю, частотою куріння, вживання алкоголю, тривалістю АГ, наявністю ожиріння, перенесених цереброваскулярних ускладнень, інфаркту міокарда / реваскуляризації. Вихідний рівень АТ і частоти скорочень серця (ЧСС) у пацієнтів обох підгруп також був зіставний. Лікування БКК не супроводжувалося зміною ЧСС в загальній групі пацієнтів. Встановлено, що і в підгрупах лерканідипіну та амлодипіну через 4 тиж їх застосування ЧСС не змінилася.

Загалом переносимість терапії БКК можна оцінити як хорошу. Частота побічних ефектів (ПЕ) становила 5,7 %. В структурі ПЕ переважали периферичні набряки, почервоніння обличчя, головний біль, гіпотонія, тахікардія. Частота розвитку ПЕ при застосуванні лерканідипіну була суттєво нижчою, ніж на тлі використання амлодипіну (відповідно 3,6 і 12,3 %, $p = 0,0001$) (рис. 5). ПЕ, які потребували відміни препарату, також частіше виникали на тлі амлодипіну: 4 і 1 % на тлі лерканідипіну ($p = 0,001$). Найчастіше ПЕ при застосуванні БКК очікувано були периферійні набряки, що спостерігалися у 6,5 рази частіше під впливом амлодипіну порівняно з лерканідипіном. У дослідженні було продемонстровано дозозалежний ефект БКК щодо виникнення набряків гомілок, який більше простежувався при застосуванні амлодипіну. Застосування амлодипіну в дозі 10 мг у 1,5 рази частіше призводило до розвитку периферійних набряків порівняно з прийомом амлодипіну в дозі 5 мг – відповідно 14,9 і 10,3 % ($p = 0,001$). Частота периферійних набряків під впливом лерканідипіну в дозах 10 і 20 мг практично не різнилася і становила 2,3 та 2,9 % відповідно ($p > 0,05$).

Отже, призначення лерканідипіну та амлодипіну як третього антигіпертензивного препарату продемонструвало зіставну ефективність препаратів за кращої переносимості лерканідипіну.

ОБГОВОРЕННЯ

Представлене дослідження проведено під час війни на умовно безпечних територіях України. Доведено, що тривалий збройний конфлікт обмежує зусилля щодо боротьби з факторами ССР навіть на територіях, які не є зоною бойових дій. У систематичному аналізі М. Jawad та співавторів [11], який охопив дані з 23 збройних конфліктів, проаналізовано їх вплив на ризик серцево-судинних захворювань. За його результатами було підтверджено значне зростання ризику розвитку ІХС і цереброваскулярних ускладнень у цивільного населення країн, які потерпають від бойових дій. Дослідники зазначили, що збільшення ризику ССЗ відбувалось на тлі зростання порушень вуглеводного обміну, збільшення концентрації ліпідів крові, рівня АТ, вживання алкоголю та тютюну. В нашому дослідженні аналіз факторів ССР та супутніх станів у пацієнтів з АГ продемонстрував, що майже третина (27,9 %) пацієнтів була активними курцями, частка чоловіків, що курили, у 5,4 рази перевищувала відповідний відсоток у жінок. Серед чоловіків було значно більше осіб (в 3,6 рази), які щоденно вживали алкоголь. Незалежно від статі ожиріння було зареєстровано у 38,6 % осіб, цукровий діабет 2-го типу за даними медичної документації виявлений у 24,5 % пацієнтів, перенесений інсульт/ТІА – у 8,7 % учасників дослідження. Більша кількість чоловіків з наявністю в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда / реваскуляризації можливо зумовлена поширеністю куріння серед чоловіків, тому що відомим є факт існування причинно-наслідкового зв'язку між вживанням тютюну та захворюваністю і смертністю від ІХС [12]. В дослідженні МАГНАТ [13], яке було проведено у 2018 році із залученням пацієнтів з АГ зі зіставними віковою та статевою структурою, частка курців була значно меншою (19,9 %), був нижчий відсоток осіб з ожирінням (29,3 %) та цукровим діабетом (12,4 %).

За даними досліджень та метааналізів продемонстровано, що фізична активність позитивно впливає на рівень АТ як у нормотензивних осіб, так і в пацієнтів з АГ [14]. Зниження АТ, спричинене аеробними вправами, було стабільним в учасників з АГ та нормотензією, а також у осіб з надмірною та нормальною масою тіла. Навіть помірний рівень фізичної активності пов'язаний зі зниженням ризику розвитку АГ [15]. Ці висновки свідчать, що фізична активність є ефективним заходом модифікації способу життя для про-

філактики та лікування АГ. Недостатню фізичну активність у нашому аналізі визнала третина пацієнтів з АГ загальної групи, але частіше малорухомий спосіб життя вели жінки (36 %) порівняно з чоловіками (26 %). Слід зазначити, що такі показники відповідають даним щодо поширеності недостатньої фізичної активності у пацієнтів з АГ у світовому розрізі: в середньому 27,5 %, з вищою поширеністю серед жінок (31,7 %), ніж серед чоловіків (23,4 %) [16].

На важливу роль модифікації способу життя вказують результати дослідження з використанням менделівської рандомізації, в якому вивчали причинно-наслідкові зв'язки між 18 факторами ССР, способом життя та розвитком АГ [17]. За його даними шість факторів тісно асоційовані з вищими шансами розвитку АГ: ЦД 2-го типу (відношення шансів (ВШ) 1,12 [1,09–1,14]), концентрація тригліцеридів (ВШ 1,17 [1,10–1,25]), ІМТ (ВШ 1,42 [1,37–1,48]), куріння (ВШ 1,24 [1,18–1,31]), алкогольна залежність (ВШ 1,10 [1,06–1,13]) та безсоння (ВШ 1,17 [1,13–1,20]). Тобто модифікація факторів ризику є невіддільним компонентом профілактики та лікування АГ.

Результати дослідження засвідчують, що пацієнти з АГ, які мешкають в Україні в умовах воєнного конфлікту, характеризуються значно більшою поширеністю класичних факторів ризику і потребують додаткового втручання, супутніх порушень вуглеводного обміну, ССЗ.

Особливості впливу факторів ризику на розвиток ССЗ вивчено в масштабному дослідженні, що охопило 1,5 млн учасників із 34 країн та 8 регіонів, середній вік яких становив 54,4 року. Його результати продемонстрували, що 57,2 % випадків ССЗ у жінок і 52,6 % у чоловіків пов'язані з п'ятьма модифікованими факторами ризику (ІМТ, САТ, холестерином ліпопротеїнів невисокої щільності, курінням і цукровим діабетом). Поширеність цих факторів ризику мала регіональні відмінності, але найвиразніше на розвиток ССЗ впливає рівень САТ, який «відповідає» за 29,3 та 21,6 % випадків серед жінок і чоловіків відповідно [18]. За даними нашого дослідження вихідний рівень офісного АТ в середньому становив 158,5/91,3 мм рт. ст., що значно перевищує цільовий рівень. На тлі подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів половина пацієнтів (51,2 %) мали 2-й ступінь АГ, більше третини (40,4 %) – 1-й ступінь АГ та 8 % – 3-й ступінь АГ. За результатами опитування 60,5 % пацієнтів регулярно лікувалися. При цьому жінок, які постійно приймали антигіпертензивні препарати, було на 11,4 %

більше, ніж чоловіків. Натомість результати інших досліджень щодо статевої відмінності у прихильності до лікування мають суперечливий характер: повідомляють як про більшу, так і про нижчу прихильність до терапії у жінок. Неприхильність до лікування має багатофакторне підґрунтя, зокрема соціально-демографічні, психологічні та клінічні фактори. Так, є дані, що жінки можуть мати меншу прихильність після гострого інфаркту міокарда або інсульту [19]. За результатами ретроспективного дослідження встановлено, що чоловіча стать, деменція, перенесений інсульт та поліфармація асоціюються з низькою прихильністю до антигіпертензивного лікування [20].

У структурі антигіпертензивної терапії домінували (84,5 %) фіксовані комбінації на основі іАПФ у 49,1 % пацієнтів, на основі БРА – у 40,8 %. Другим компонентом у комбінаціях із блокаторами РААС були переважно діуретики, лише 9 % пацієнтів використовували комбінацію з бета-блокаторами. Сучасні рекомендації [9] відносять комбінації блокатора РААС в поєднанні з тiazидним/тiazидоподібним діуретиком або БКК до препаратів першої лінії в лікуванні АГ. Багатонаціональне когортне дослідження із залученням 2,3 млн пацієнтів з АГ, які отримували іАПФ або БРА, ще раз підтвердило відсутність суттєвої різниці між іАПФ та БРА в запобіганні розвитку серцево-судинних ускладнень, а саме інфаркту міокарда (коефіцієнт ризику 1,11 для іАПФ порівняно з БРА [95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,95–1,32]), серцевої недостатності (коефіцієнт ризику 1,03 [0,87–1,24]), інсульту (коефіцієнт ризику, 1,07 [0,91–1,27]), комбінованих серцево-судинних подій (коефіцієнт ризику, 1,06 [0,90–1,25]). Одночасно БРА мали кращий профіль безпеки: значно нижчий ризик ангіоневротичного набряку, кашлю, панкреатиту та шлунково-кишкової кровотечі [21]. Пацієнти з АГ в нашому дослідженні отримували сучасне лікування АГ, але в більшості не досягали оптимального контролю АТ. З огляду на отримані дані пацієнтам до подвійної комбінації іАПФ/БРА з діуретиком додавали БКК. Результати нашого дослідження підтверджують думку про те, що потрібна комбінована терапія є більш ефективною, ніж подвійна антигіпертензивна терапія [9]. Використання потрібної комбінації дозволило досягти оптимального рівня АТ у 69 % пацієнтів за даними офісних вимірювань та 54 % за даними домашнього моніторингу АТ. Поєднуючи три антигіпертензивних препарати з взаємодоповнювальними механізмами дії, потрібна комбінована антигіпертензивна терапія впливає на численні шляхи, що беруть участь у

регуляції АТ, підвищуючи її загальну ефективність особливо у пацієнтів, які мають багато супутніх факторів ССР та коморбідних захворювань. Незалежно від того, який препарат (амлодипін чи лерканідипін) отримували наші пацієнти додатково до подвійної комбінації при зіставних середніх дозах амлодипіну і лерканідипіну, вплив на рівень АТ суттєво не відрізнявся. Зіставна антигіпертензивна ефективність підтверджена в інших дослідженнях за участю пацієнтів з АГ [22]. Одне з останніх досліджень, яке було проведене в Кореї із залученням 6250 пацієнтів з АГ, визнало відсутність відмінностей у контролі АТ протягом трирічного періоду спостереження [22]. В цьому ж дослідженні було вивчено частоту МАСЕ, яка охоплювала смерть від ССЗ, інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та коронарну реваскуляризацію. Отриманий аналіз зазначив, що частота МАСЕ між групами лерканідипіну та амлодипіну статистично значущо не відрізнялась і становила відповідно 2,8 і 4,1 %, $p=0,11$. Пацієнти в когорті лерканідипіну мали більшу поширеність цукрового діабету, гіперліпідемії, хронічної хвороби нирок, ССР, оцінений за допомогою SCORE2/SCORE2-OP, також був вищим порівняно з групою амлодипіну. Автори засвідчили, що лерканідипін має аналогічну з амлодипіном ефективність у запобіганні серцево-судинних подій, навіть у пацієнтів з вищим профілем ССР.

Головним чинником неоптимального контролю АТ визнано недостатню прихильність пацієнтів до антигіпертензивної терапії. Застосування антигіпертензивних препаратів іноді супроводжуються розвитком побічних ефектів, що може призводити до погіршення прихильності до лікування. В дослідженні за участю 514 пацієнтів з АГ встановлено, що відсоток пацієнтів, які отримували 1, 2, 3, 4 препарати для контролю АТ, звітували про побічні реакції в 13 %, 27,6 %, 26,7 % і 22,0 % випадків. Частота розвитку побічних явищ зростала пропорційно збільшенню кількості застосованих антигіпертензивних препаратів. При використанні діуретиків побічні реакції були зареєстровані у 27,9 % пацієнтів, при прийомі БКК – у 26,8 % осіб, іАПФ – у 26,8 % осіб. Як наслідок, 49,5 % пацієнтів припинили антигіпертензивну терапію або вимагали її заміни [23]. В нашому дослідженні переносимість лікування з БКК розцінено як хорошу, частота виявлення побічних явищ становила лише 5,7 %. Додавання лерканідипіну супроводжувалось у 3,4 раза нижчим відсотком виникнення побічних реакцій, ніж при використанні амлодипіну, в тому

числі повна відміна БКК через побічні ефекти спостерігалась у 4 % пацієнтів на тлі лікування амлодипіну та лише у 1 % осіб, яким було додано лерканідипін. Найчастіше побічним явищем при застосуванні БКК, який впливає на прихильність до лікування, є набряк гомілок. Набряк гомілок, пов'язаний із прийомом БКК, спричинений змінами капілярного тиску, що призводить до витоку рідини в інтерстицій і з'являється не через затримку води, не піддається лікуванню діуретиками. В нашому дослідженні периферійні набряки спостерігались у 6,5 раза частіше при застосуванні амлодипіну, ніж при лікуванні лерканідипіном. Наші результати підтвердили одне із численних досліджень [24], в якому амлодипін мав значно ($p<0,001$) вищу частоту набряків стопи (19 %) порівняно з лерканідипіном (9 %). Метааналіз 2022 року підтвердив високий ризик виникнення периферійних набряків при використанні амлодипіну порівняно з плацебо (ВР 3,34; 95 % ДІ 2,08–5,37). Водночас лерканідипін мав меншу ймовірність розвитку набряків гомілок та не було встановлено статистичної значущості між лерканідипіном і плацебо (ВР 1,27; 95 % ДІ 0,48–3,33) [25].

Сучасні Європейські рекомендації з АГ стверджують, що потрійна комбінація має бути ефективною у приблизно 90 % пацієнтів [9]. Можливо використання потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів з меншою ймовірністю виникнення побічних ефектів значно покращить прихильність пацієнтів до лікування, нагадування про необхідність модифікації способу життя доповнить медикаментозну терапію та допоможе досягти цільових рівнів АТ.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з артеріальною гіпертензією, залучені в дослідження, характеризувалися значною поширеністю таких факторів серцево-судинного ризику, як ожиріння (38,6 %), куріння (27,9 %) та недостатня фізична активність (31,2 %). При цьому суттєво вищий відсоток куріння та вживання алкоголю був зареєстрований серед чоловіків, натомість нижчий рівень фізичної активності – серед жінок.

2. У дослідженій когорті пацієнтів з артеріальною гіпертензією супутній цукровий діабет 2-го типу був практично у чверті пацієнтів, перенесений інсульт / ТІА – у 8,7 %, інфаркт міокарда /

реваскуляризація – у 8,3 %. При цьому статинотерапію отримували 53,2 % обстежених, а антитромбоцитарні препарати – 64,7 %.

3. У структурі антигіпертензивної терапії домінували комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту з тiazидним/тiazидоподібним діуретиком – 42,7 %; інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту з блокатором кальцієвих каналів – 6,4 %. Блокатори рецепторів ангіотензину II частіше призначалися в комбінації з діуретиком – 31,4 %, з блокатором кальцієвих каналів – 9,4 %. Поміж інших комбінацій частіше використовували інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту з бета-блокатором – 9 %. У призначеннях переважали фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, їх частка сягала 84,5 %.

4. Додавання блокатора кальцієвих каналів до неефективної подвійної комбінації суттєво поліпшило контроль артеріального тиску: цільового

рівня офісного артеріального тиску вдалося досягти у 69,1 % пацієнтів; оптимального цільового значення «домашнього» артеріального тиску – у 54,3 % пацієнтів.

5. Лерканідипін і амлодипін продемонстрували зіставну антигіпертензивну ефективність: зниження офісного САТ/ДАТ становило відповідно 27,8/11,7 та 26,5/10,4 мм рт. ст. ($p > 0,05$). Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня артеріального тиску за даними офісних і домашніх вимірювань, також не відрізнялася під впливом лерканідипіну та амлодипіну.

6. Лерканідипін порівняно з амлодипіном продемонстрував кращий профіль переносимості: частота розвитку побічних ефектів при лікуванні лерканідипіном була суттєво нижчою, ніж при використанні амлодипіну (відповідно 3,6 і 12,3 %). Набряки гомілок спостерігали у 6,5 раза частіше під впливом амлодипіну, ніж лерканідипіну.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження ФАКТОР-дуо.

Дослідження проведено за підтримки фармацевтичної компанії «Київський вітамінний завод».

Література

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
2. Kario K, Okura A, Hoshida S, Mogi M. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res*. 2024 May;47(5):1099-1102. <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01622-w>.
3. van Oort S, Beulens JWJ, van Ballegooijen AJ, Grobbee DE, Larsson SC. Association of Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors With Hypertension: A Mendelian Randomization Study. *Hypertension*. 2020 Dec;76(6):1971-1979. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761>.
4. Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, Aviles-Santa L, De Bacquer D, Ballantyne CM, Bernabé-Ortiz A, Bobak M, Brenner H, Carrillo-Larco RM, de Lemos J, Dobson A, Dörr M, Donfrancesco C, Drygas W, Dullaart RP, Engström G, Ferrario MM, Ferrières J, de Gaetano G, Goldbourt U, Gonzalez C, Grassi G, Hodge AM, Hveem K, Iacoviello L, Ikram MK, Irazola V, Jobe M, Jousilahti P, Kaleebu P, Kavousi M, Kee F, Khalili D, Koenig W, Kontsevaya A, Kuulasmaa K, Lackner KJ, Leistner DM, Lind L, Linneberg A, Lorenz T, Lyngbakken MN, Malekzadeh R, Malyutina S, Mathiesen EB, Melander O, Metspalu A, Miranda JJ, Moitry M, Mugisha J, Nalini M, Nambi V, Ninomiya T, Oppermann K, d'Orsi E, Pajak A, Palmieri L, Panagiotakos D, Perianayagam A, Peters A, Poustchi H, Prentice AM, Prescott E, Risérus U, Salomaa V, Sans S, Sakata S, Schöttker B, Schutte AE, Sepanlou SG, Sharma SK, Shaw JE, Simons LA, Söderberg S, Tamosiunas A, Thorand B, Tunstall-Pedoe H, Twerenbold R, Vanuzzo D, Veronesi G, Waibel J, Wannamethee SG, Watanabe M, Wild PS, Yao Y, Zeng Y, Ziegler A, Blankenberg S. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1273-1285. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206916>.
5. Coca A, Borghi C, Stergiou GS, Khan I, Koumas A, Blacher J, Abdel-Moneim M. Estimated impact of guidelines-based initiation of dual antihypertensive therapy on long-term cardiovascular outcomes in 1.1 million individuals, *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024 Jul 9:pvae048. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvae048>.
6. Brant LCC, Passaglia LG, Pinto-Filho MM, de Castilho FM, Ribeiro ALP, Nascimento BR. The Burden of Resistant Hypertension Across the World. *Curr Hypertens Rep*. 2022 Mar;24(3):55-66. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01173-w>.
7. Manta E, Thomopoulos C, Kariori M, Polyzos D, Mihos C, Konstantinidis D, Farmakis D, Mancia G, Tsioufis K. Revisiting Cardiovascular Benefits of Blood Pressure Reduction in Primary and Secondary Prevention: Focus on Targets and Residual Risk-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2024 May;81(5):1076-1086. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22610>.
8. Gnanenthiran SR, Wang N, Di Tanna GL, Salam A, Webster R, de Silva HA, Guggilla R, Jan S, Maulik PK, Naik N, Selak V, Thom S, Prabhakaran D, Schutte AE, Patel A, Rodgers A; TRIUMPH Study Group. Association of Low-Dose Triple Combination Therapy vs Usual Care With Time at Target

- Blood Pressure: A Secondary Analysis of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022 Jun 1;7(6):645-650. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0471>.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
 - Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021 Jul 1;39(7):1293-1302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>.
 - Jawad M, Vamos EP, Najim M, Roberts B, Millett C. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. *Heart.* 2019 Sep;105(18):1388-1394. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314459>.
 - GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019 Jan 12;393(10167):132.. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6).
 - Mishchenko L, on behalf of the group of investigators. Efficiency of monotherapy for blood pressure control: results of Ukrainian MAHNAT study. *Ukr J Cardiol.* 2019 Dec;26(5): 11–20. doi: 10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.1120.
 - Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii S, Endo G. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med.* 1999 Jul 6;131(1):21-6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00005>.
 - Hayes P, Ferrara A, Keating A, McKnight K, O'Regan A. Physical Activity and Hypertension. *Rev. Rev Cardiovasc Med.* 2022 Sep 5;23(9):302. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2309302>.
 - Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Apr;16(4):223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>.
 - van Oort S, Beulens JWJ, van Ballegooijen AJ, Grobbee DE, Larsson SC. Association of Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors With Hypertension: A Mendelian Randomization Study. *Hypertension.* 2020 Dec;76(6):1971-1979. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761>.
 - Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, Aviles-Santa L, De Bacquer D, Ballantyne CM, Bernabey-Ortiz A, Bobak M, Brenner H, Carrillo-Larco RM, de Lemos J, Dobson A, Dörr M, Donfrancesco C, Drygas W, Dullaart RP, Engström G, Ferrario MM, Ferrnires J, de Gaetano G, Goldbourt U, Gonzalez C, Grassi G, Hodge AM, Hveem K, Iacoviello L, Ikram MK, Irazola V, Jobe M, Jousilahti P, Kaleebu P, Kavousi M, Kee F, Khalili D, Koenig W, Kontsevaya A, Kuulasmaa K, Lackner KJ, Leistner DM, Lind L, Linneberg A, Lorenz T, Lyngbakken MN, Malekzadeh R, Maluyutina S, Mathiesen EB, Melander O, Metspalu A, Miranda JJ, Moitry M, Mugisha J, Nalini M, Nambi V, Ninomiya T, Oppermann K, d'Orsi E, Pajk A, Palmieri L, Panagiotakos D, Perianayagam A, Peters A, Poustchi H, Prentice AM, Prescott E, Risörus U, Salomaa V, Sans S, Sakata S, Schüttker B, Schutte AE, Sepanlou SG, Sharma SK, Shaw JE, Simons LA, Süderberg S, Tamosiunas A, Thorand B, Tunstall-Pedoe H, Twerenbold R, Vanuzzo D, Veronesi G, Waibel J, Wannamethee SG, Watanabe M, Wild PS, Yao Y, Zeng Y, Ziegler A, Blankenberg S. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med.* 2023 Oct 5;389(14):1273-1285. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206916>.
 - Venditti V, Bleve E, Morano S, Filardi T. Gender-Related Factors in Medication Adherence for Metabolic and Cardiovascular Health. *Metabolites.* 2023 Oct 17;13(10):1087. <https://doi.org/10.3390/metabo13101087>.
 - Tajew GS, Kent ST, Kronish IM, Huang L, Krousel-Wood M, Bress AP, Shimbo D, Muntner P. Trends in Antihypertensive Medication Discontinuation and Low Adherence Among Medicare Beneficiaries Initiating Treatment From 2007 to 2012. *ypertension.* 2016 Sep;68(3):565-75. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07720>.
 - Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, Schuemie MJ, Shea S, Duke J, Pratt N, Reich CG, Madigan D, You SC, Ryan PB, Hripscak G. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *Hypertension.* 2021 Sep;78(3):591-603. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667>.
 - Joo, Hyung Joon, Oh, Seungmi; Hong, Soon Jun, Yu Cheol Woong, Kim Yung Hyun, Kim, Eung Ju. Comparative efficacy of amlodipine and lercanidipine in the prevention of major adverse cardiovascular events in hypertensive patients. *Journal of Hypertension.* 2024. May 42(Suppl 1):p e258, <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0001022148.28547.f7>.
 - Olowofela AO, Isah AO. A profile of adverse effects of anti-hypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. *Ann Afr Med.* 2017 Jul-Sep;16(3):114-119. https://doi.org/10.4103/aam.aam_6_17.
 - Messerli FH, Grossman E. Pedal edema—not all dihydropyridine calcium antagonists are created equal. *Am J Hypertens.* 2002 Nov;15(11):1019-20. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)03087-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)03087-X).
 - Liang L, Kung JY, Mitchelmore B, Cave A, Banh HL. Comparative peripheral edema for dihydropyridines calcium channel blockers treatment: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022 May;24(5):536-554. <https://doi.org/10.1111/jch.14436>.

Characteristics of cardiovascular risk factors in hypertensive patients taking a dual combination of antihypertensive drugs: results of the FACTOR-duo study

L.A. Mishchenko, O.O. Matova on behalf of the researchers

SI «NSC «The M.D. Strazhesko Institute of cardiology, clinical and regenerative medicine NAMS of Ukraine», Kyiv.

The aim – to study the characteristics of cardiovascular risk factors, the structure and effectiveness of treatment in hypertensive patients (pts) on the background of a dual combination of antihypertensive drugs, to evaluate the efficacy and tolerability of calcium channel blockers (CCB) (amlodipine and lercanidipine) when added to the combination of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitor with a diuretic.

Materials and methods. A multicenter study with 1616 hypertensive pts who received dual combination antihypertensive therapy. Cardiovascular risk factors were studied (smoking status, alcohol consumption, physical activity, family history of cardiovascular disease), concomitant cardiovascular diseases, carbohydrate metabolism disorders, and body mass index were determined, and current antihypertensive therapy and its effectiveness were evaluated based on office blood pressure (BP) measurements. Amlodipine 5-10 mg/day or lercanidipine 10–20 mg/day was added to the combination of RAAS blocker with a diuretic in the case of office BP \geq 140/90 mm Hg. 1198 hypertensive pts received triple combined therapy. The effectiveness and tolerability of the treatment were evaluated after 4 weeks according to data from office BP measurements and home BP monitoring (HBPM). Lercanidipine was taken by 76 % of pts and amlodipine was taken by 24 % of pts.

Results and discussion. Hypertensive pts were characterized by a significant prevalence of obesity (38.6 %), smoking (27.9 %), and insufficient physical activity (31.2 %). A significantly higher percentage of smoking and alcohol consumption was registered among men, while a lower level of physical activity was registered among women. Concomitant type 2 diabetes was present in almost a quarter of pts, stroke/TIA in 8.7 %, and myocardial infarction/revascularization in 8.3 %. At the same time, 53.2 % of the pts received statin therapy, and 64.7 % received antiplatelet drugs.

Conclusions. The addition of CCB contributed to office BP target achievement in 69.1 % of pts, and optimal BP according to HBPM data in 54.3 % of pts. Lercanidipine and amlodipine have demonstrated comparable antihypertensive efficacy. Lercanidipine demonstrated a better tolerability profile compared to amlodipine: the incidence of side effects was significantly lower, respectively, 3.6 vs. 12.3 %; edema of the lower legs occurred in 6.5 times more often under amlodipine treatment than lercanidipine.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk factors, dual combination of antihypertensive drugs, calcium channel blockers.

Список лікарів – учасників дослідження ФАКТОР-дуо

Акімова Н.І. (Дніпро), Андрусак М.І. (Київ), Анікіна Т.М. (Самар), Антонівська Н.В. (Ірпінь), Архіпова А.О. (Київ), Баранова О.Є. (Київ), Батушкін В.В. (Київ), Бережна О.І. (Кам'янське), Бойко Т.В. (Київ), Бондаренко Р.Ю. (Івано-Франківськ), Вайда У.С. (Львів), Габрель А.В. (Київ), Голованова А.В. (Київ), Горовцова М.В. (Київ), Гринь Л.П. (Київ), Грищенко Л.В. (Чернігів), Гуцул О.І. (Львів), Діденко О.З. (Львів), Дудко І.В. (Запоріжжя), Зинич Р.О. (Львів), Катаєва Ю.В. (Волочиськ), Квятковська П.О. (Запоріжжя), Ключко І.Ф. (Запоріжжя), Комінко О.В. (Київ), Коцаба Н.В. (Дніпро), Кремена К.М. (Дніпро), Кухарь К.О. (Дніпро), Кушнерик Ю.В. (Київ), Кушнір Л.В. (Дніпро), Левченко І.О. (Київ), Лісовська Л.О. (Дніпро), Логін Н.Б. (Тернопіль), Макарова А.О. (Київ), Можарівська К.М. (Київ), Нестеренко Л.О. (Київ), Онікій І.І. (Кременчук), Оренчук Т.В. (Червоноград), Парфенюк Р.М. (Хмельницький), Пелих Є.С. (Дніпро), Письменна Ю.А. (Дніпро), Плахотна Т.В. (Київ), Прокопчук Ю.М. (Біла Церква), Радецька В.П. (Хмельницький), Самбір О.В. (Київ), Сарай С.О. (Дніпро), Стельмах О.Я. (Золочів), Талаш С.В. (Тернопіль), Тетерюк А.С. (Київ), Ткаченко Т.М. (Павлоград), Химко Н.Р. (Львів), Хромуляк А.В. (Шумськ), Хрустальова Л.О. (Дніпро), Ціва Т.А. (Київ), Чевжик К.О. (Київ), Чепесюк Л.Я. (Тернопіль), Чубата С.І. (Дніпро), Шарупіч Ю.П. (Київ), Шкутенко Ю.Є. (Дніпро), Шумейко Н.О. (Павлоград), Юрченко Л.В. (Бровари)

УДК 616.1:616.1-07-055-053-056.2

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.3552>

Особливості перебігу стенокардії та ведення пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця залежно від статі, віку та супутніх клінічних станів у реальній амбулаторній практиці кардіологів України

С.А. Тихонова¹, О.М. Пархоменко², О.А. Коваль³, М.Ю. Колесник⁴¹ Одеський національний медичний університет² ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ³ Дніпропетровська медична академія МОЗ України, Дніпро⁴ Запорізький державний медичний університет

Мета — оцінити особливості перебігу стенокардії та ведення амбулаторних пацієнтів зі стабільною ІХС залежно від статі, віку та супутніх артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), перенесеного інфаркту міокарда (постІМ) та процедур коронарної реваскуляризації (ПКР) для визначення подальших заходів з оптимізації ведення таких пацієнтів.

Матеріали і методи. Субаналіз підгруп пацієнтів (за віком та статтю; з АГ; ЦД2; ІМ і ПКР в анамнезі) неінтервенційного, обсерваційного, багатоцентрового проспективного дослідження в умовах реальної амбулаторної практики кардіологів в Україні (GO-OD) за участю 1529 пацієнтів. На візиті залучення (В1) та під час повторних візитів протягом 3 місяців аналізували особливості перебігу стенокардії та ведення пацієнтів.

Результати. До аналізу залучено 1448 пацієнтів. У жінок віком до 55 років, майже в 2 рази рідше, а віком 65 років і старших (65+) в 2 рази частіше, ніж у чоловіків, діагностувалася ІХС, абдомінальний тип надмірної маси тіла / ожиріння (НМ/О). Жінки до 55 років рідше за чоловіків мали типові симптоми стенокардії, провокативним фактором нападів частіше був емоційний стрес. Жінкам рідше призначали бета-адреноблокатори (ББ), статини та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), частіше — блокатори кальцієвих каналів (БКК).

На В1 39,6 % пацієнтів мали постІМ та 64,1 % — ПКР. ПКР у пацієнтів без ІМ проводилися рідше ($p < 0,001$). ПостІМ пацієнти були молодшими ($p < 0,001$); частіше були активними курцями/палили раніше, мали супутній переддіабетом ($p = 0,017$) / ЦД ($p = 0,030$). На В1 рівні холестерину та ліпопротеїдів низької щільності перевищували цільові. ПостІМ пацієнти частіше мали напади стенокардії в ранкові часи ($p = 0,007$), III ФК стенокардії, вживали нітрати короткої дії (НКД). У пацієнтів з ПКР напади стенокардії частіше провокувалися фізичним навантаженням, мали типовий характер, рідше потребували прийому НКД ($p = 0,03$). ПостІМ пацієнти статистично значущо частіше отримували ББ та нітрати тривалої дії, пацієнти без ІМ — БКК. Приблизно 30 % пацієнтів обох груп отримували триметазидин (ТМЗ). Пацієнтам без ІМ ІАПФ / сартани і статини призначались статистично значущо рідше. Корекція терапії незалежно від анамнезу ІМ асоціювалась зі зменшенням кількості епізодів стенокардії та обмежень щоденної активності. Статистично значущо зменшилася кількість пацієнтів з III ФК стенокардії, але в групі постІМ на завершальному візиті таких пацієнтів було втричі більше.

Пархоменко Олександр Миколайович, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., зав. 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 17 липня 2024 р.

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 on 17.07.2024

На В1 13,8 % пацієнтів мали ЦД2. Частіше це були жінки ($p=0,055$), вдвічі рідше — пацієнти молодого віку ($p<0,001$); у 8 разів частіше — з нирковою дисфункцією ($p<0,001$), особи з НМ/О ($p=0,01$). У пацієнтів з ЦД2 напади стенокардії частіше провокувалися емоційним стресом ($p=0,038$) та переїданням ($p=0,037$), стенокардія виникала в ранкові часи ($p=0,001$), сягала III ФК, $p=0,025$, більше обмежувала щоденну фізичну активність, $p<0,001$.

На В1 71,8 % пацієнтів мали АГ. У гіпертензивних пацієнтів порівняно з особами без АГ був вищим пульсовий АТ (ПАТ), $p<0,001$. Виявлений статистично значущий зв'язок між віком пацієнтів з АГ та рівнем ПАТ. У пацієнтів з нецільовим рівнем АТ напади стенокардії частіше були у формі еквівалентів (задишки), $p=0,017$. Майже 30 % не отримувала статинотерапії.

Висновки. При діагностиці та веденні амбулаторних пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією слід враховувати стать- та вік-залежні особливості факторів ризику і клінічного перебігу захворювання.

ПостІМ та пацієнти з ПКР мають недостатній контроль факторів ризику за рахунок модифікації способу життя, неповний обсяг медикаментозної терапії.

Супутній ЦД2 частіше був у пацієнтів 65+ років, у пацієнтів з НМ/О, у 8 разів частіше супроводжувався нирковою дисфункцією, частими нападами стенокардії вранці, стенокардія частіше виникала після емоційного стресу та переїдання, суттєво обмежувала щоденну активність, частіше сягала III ФК. Патоморфологічні особливості коронарного атеросклерозу при ЦД2, особливості механізмів ішемії обґрунтовують доцільність комбінованої антиангінальної терапії з використанням антиішемічних препаратів (ТМЗ).

У дослідженні 2/3 пацієнтів мали АГ, 36,3 % пацієнтів — високий ПАТ, що асоціювалося з важчим перебігом стенокардії. У пацієнтів з нецільовим АТ напади стенокардії частіше були в вигляді еквівалентів (задишки). При веденні пацієнтів з ІХС та супутньою АГ слід враховувати додаткові механізми ішемії міокарда при гіпертрофії: знижений поріг ішемії через вищу потребу в кисні, порушення вазомоторної та ендотеліальної функції коронарних судин, зниження щільності капілярного русла і ремоделювання стінки капілярів.

Патофізіологічно обґрунтованим є використання ТМЗ задля антиішемічного впливу на рівні кардіоміоциту у всіх пацієнтів зі стабільною ІХС. На завершальному візиті більшість пацієнтів у комплексній терапії отримували ТМЗ, що, можливо, є вагомим компонентом ефективності контролю симптомів стенокардії.

Покращення клінічного перебігу стенокардії протягом дослідження підкреслює важливість активного планового спостереження за пацієнтами з ІХС, стабільною стенокардією.

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

Лікування стабільної стенокардії передбачає профілактику серцево-судинних подій шляхом призначення інгібіторів активності ренін-ангіотензинової системи (ІРАС), антитромбоцитарних препаратів (АТП) та статинів, а також мінімізацію симптомів стенокардії з використанням антиангінальних препаратів (ААП) або виконання процедур коронарної реваскуляризації (ПКР).

Суттєвими бар'єрами в контролі симптомів стенокардії як показника ефективності лікування стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) є нестача даних про сучасні особливості перебігу стенокардії в амбулаторних пацієнтів та ефективності її контролю в різних клінічних і вікових групах пацієнтів, а також у жінок.

Мета роботи – оцінити частоту реєстрації, особливості перебігу стенокардії та ведення пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця залежно від статі, віку та супутніх клінічних станів (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, перенесені інфаркти міокарда та процедури

коронарної реваскуляризації) в реальній амбулаторній практиці кардіологів України для визначення подальших заходів з оптимізації та індивідуалізації ведення таких пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Субаналіз неінтервенційного, обсерваційного, багатоцентрового проспективного дослідження в Україні в умовах реальної амбулаторної практики кардіологів за період з 26 лютого до 16 липня 2021 року «Дослідження профілю пацієнта з ІХС, стабільною стенокардією в реальній клінічній практиці українського кардіолога та оцінка ефективності чинних підходів до лікування ІХС, стабільної стенокардії в Україні, GO-OD», (IC4-06795-067-UKR). Для аналізу визначені такі групи пацієнтів: за віком та статтю, такими супутніми станами, як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2-го типу (ЦД), перенесений інфаркт міокарда (ІМ) і ПКР [1]. Клінічна характеристика залучених у дослідження

хворих і опис методів статистичного аналізу було опубліковано раніше [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

До остаточного аналізу отриманих результатів залучено 1448 пацієнтів.

Аналіз підгруп пацієнтів залежно від статі (чоловіки/жінки) з огляду на вік

Популяцію дослідження становили 820 (56,2 %) чоловіків і 639 (43,8 %) жінок (*табл. 1*).

За середніми значеннями віку чоловіки були дещо молодшими за жінок: відповідно ($60,7 \pm 9,2$) і ($64,9 \pm 8,0$) року ($p < 0,001$). Серед осіб молодого віку з ІХС було більше чоловіків (27,9 %), ніж жінок (11,4 %) ($p < 0,001$), а серед пацієнтів старшої вікової групи (понад 65 років) більше жінок (55,6 %), ніж чоловіків (33,0 %) ($p < 0,001$).

Як серед чоловіків, так і серед жінок переважали особи з надмірною масою тіла (НМТ) та ожирінням (89,3 і 88,2 % відповідно) (*див. табл. 1*). Порівняно з чоловіками жінки мали вищі значення індексу маси тіла (ІМТ) – відповідно ($30,1 \pm 4,1$) і ($29,4 \pm 4,6$) $\text{кг}/\text{м}^2$, $p = 0,003$. Проте більша частина жінок мали окружність талії (ОТ) вищу за норму (84,1 % і 69,1 % у чоловіків, $p < 0,001$).

Жінки порівняно з чоловіками також частіше характеризували свою щоденну фізичну активність як відсутню або незначну (відповідно 61,1 і 54,0 %, $p = 0,02$).

При аналізі особливостей сімейного анамнезу залежно від статі виявлено, що вдвічі більше (чоловіків, ніж жінок мали родичів з перенесеним ІМ (відповідно 52,2 і 23,6 %, $p < 0,001$), у чоловіків частіше в сімейному аналізі виявляли смерть батька у віці до 55 років від серцево-судинних захворювань (ССЗ) (відповідно 10,6 і 7,4 %), тоді як у жінок частіше визначали позитивний сімейний анамнез щодо інсульту (відповідно 29,4 і 23,0 %, $p = 0,007$).

Між чоловіками та жінками було виявлено статистично значущі відмінності за таким фактором ризику, як куріння. Серед чоловіків було більше тих, хто палить, на момент залучення в дослідження (відповідно 17,9 і 3,1 %), та тих, хто палив раніше (50,5 і 22,1 %, $p < 0,001$). Крім того, серед чоловіків було більше ніж удвічі пацієнтів, які перенесли ПКР, порівняно з жінками (відповідно 44,5 і 17,1 %, $p < 0,001$). Чоловіки молодого віку частіше мали в анамнезі ІМ та ПКР (переважно черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ)) порівняно з

чоловіками середнього та похилого віку: ІМ – 59; 52,2 та 46,1 % ($p = 0,013$) відповідно; ЧКВ – 47,6; 40,3 та 31,7 % ($p = 0,001$). Серед жінок спостерігали аналогічне зменшення частоти проведення ПКР зі збільшенням віку.

На момент залучення в дослідження чоловіки та жінки мали порівнянну частоту епізодів стенокардії та кількість прийомів нітратів короткої дії (НКД) на тиждень, але серед чоловіків було більше пацієнтів зі стенокардією III функціонального класу (ФК) (*табл. 2*).

Типові симптоми стенокардії частіше відзначали чоловіки. У жінок частіше провокативним фактором нападу стенокардії був емоційний стрес (72,1 і 59,1 % відповідно, $p < 0,001$). Виявлено, що кількість пацієнтів з еквівалентами стенокардії статистично значущо збільшувалася з віком як серед жінок, так і серед чоловіків, а в старшій віковій групі сягала 85 %.

На час залучення в дослідження особливості антиангінальної терапії (ААТ) у жінок порівняно з чоловіками характеризувалися меншою частотою призначень бета-адреноблокаторів (БАБ), але більшою частотою призначень блокаторів кальцієвих каналів (БКК), та не зазначеного в чинних рекомендаціях препарату молсидомін. Щодо прогнозуючих препаратів жінки рідше отримували статини та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Прихильність до лікування у пацієнтів обох статей була зрівняною (*табл. 3*).

Під час завершального візиту (В4) у жінок визначалося збільшення частоти призначень БАБ, зменшення – молсидоміну, але призначення БАБ у жінок залишилося меншим порівняно з чоловіками. Також збільшилася частота призначень прогнозуючих препаратів пацієнтам обох статей при збереженні меншої частоти призначень ІАПФ у жінок.

Протягом спостереження у пацієнтів обох статей виявляли статистично значуще зменшення кількості епізодів стенокардії та прийому НКД, покращувалася оцінка пацієнтом того, наскільки симптоми стенокардії обмежують його щоденну активність (покращення майже удвічі) (*табл. 4*). Це покращення перебігу асоціюється зі збільшенням частоти призначень триметазидину протягом дослідження (*див. табл. 3*). Майже всі пацієнти обох статей на В4 отримували триметазидин.

Позитивним змінам в суб'єктивній оцінці симптомів стенокардії відповідало зменшення важкості стенокардії за ФК. Так, від візиту 1 до В4 у пацієнтів обох статей статистично значущо змен-

Таблиця 1

Фактори ризику та супутні стани в пацієнтів в дослідженні популяції GO-OD залежно від статі під час першого візиту

Показник	Жінки (n=820)	Чоловіки (n=639)	P
Вік, роки	64,9±8,0	60,7±9,2	<0,001
Фізична активність, n (%)			0,020
фізичної активності немає	49 (7,7)	41 (5,0)	
незначна фізична активність	341 (53,4)	404 (49,3)	
фізична активність середньої інтенсивності	233 (36,5)	344 (42)	
енергійна фізична активність	16 (2,5)	31 (3,8)	
Куріння, n (%)			<0,001
Курить у цей час	20 (3,1)	147 (17,9)	
Курив раніше	141 (22,1)	414 (50,5)	
Ніколи не курив	471 (73,7)	259 (31,6)	
Позитивний сімейний анамнез, n (%)			
Ісульт	188 (29,4)	189 (23,0)	0,007
ІМ	151 (23,6)	428 (52,2)	<0,001
Смерть батька до 55 років від кардіоваскулярних причин	47 (7,4)	87 (10,6)	0,036
Смерть матері до 65 років від кардіоваскулярних причин	52 (8,1)	53 (6,5)	0,222
ІМ в анамнезі, n (%)	151 (23,6)	428 (52,2)	<0,001
ПКР в анамнезі, n (%)	109 (17,1)	365 (44,5)	<0,001
Інсульт в анамнезі, n (%)	54 (8,5)	46 (5,6)	0,037
ЦД, n (%)	101 (15,8)	100 (12,2)	0,055
АТ			
≥ 140/90 мм рт. ст., n (%)	443 (69,4)	544 (66,4)	0,748
≥ 130/80 мм рт. ст., n (%)	548 (85,7)	688 (83,9)	
Надлишкова маса тіла та ожиріння, n (%)	557 (88,2)	728 (89,3)	
ІМТ, (M±СВ) кг/м ²	30,1±4,1	29,4±4,6	0,003
ОТ вище норми, n (%)	496 (84,1)	476 (61,9)	<0,001

ІМ – інфаркт міокарда; ПКР – процедури коронарної ревааскуляризації; ЦД – цукровий діабет; АТ – артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – окружність талії.

шувалася частка осіб з проявами стенокардії III ФК, більш виражене у жінок. Серед жінок частка пацієнток зі стенокардією III ФК на візиті 4 порівняно з візитом включення зменшилася в 6 разів, серед чоловіків – у 4 рази (p=0,033). Позитивна динаміка перебігу стенокардії у пацієнтів обох статей асоціювалася з покращенням контролю таких факторів ризику несприятливого прогнозу, як АТ та ЧСС (див. табл. 4). На кожному наступному візиті знижувалися рівні АТ, з досягненням цільових рівнів на В4. Також на В4 досягнуто зниження ЧСС менше ніж 80 за 1 хв. Суттєво покращилася прихильність до призначеного лікування. Однак на В4 майже половина жінок (47,1 %) і чоловіків (44,6 %) мали інтенсивність симптомів стенокардії, яка відповідала II ФК (рис. 1).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про наявність як гендерних, так і залежних від віку факторів ризику, особливостей клінічного перебігу та ведення амбулаторних пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією. По-перше, у жінок це майже удвічі менша ніж у чоловіків поширеність ІХС у віці до 55 років та майже в 2 рази більша частота захворювання у віковій групі 65+ років, що збігається з даними, отриманими в європейських дослідженнях та реєстрах останніх років [2]. Наступною особливістю жіночої популяції в дослідженні була різниця в факторах ризику атеросклерозу. У жінок визначалися більші значення ІМТ та ОТ, тобто абдомінальний тип розподілу жирової тканини.

Жінки частіше звітували про низьку або відсутню фізичну активність. Тобто у жінок в дослі-

Таблиця 2

Характеристики перебігу та лікування пацієнтів у дослідженні популяції GO-OD залежно від статі під час першого візиту

Показник	Жінки (n= 671)	Чоловіки (n= 845)	P
Типові симптоми стенокардії, n (%)	419 (65,6)	578 (70,5)	0,047
Еквіваленти стенокардії, n (%)	524 (82)	648 (79)	0,164
Кількість епізодів стенокардії на тиждень (M±CB)	5,86±4,75	5,86±4,74	1,00
Кількість прийомів нітрогліцерину на тиждень (M±CB)	3,92±4,19	4,49±4,52	0,927
ФК стенокардії, n (%)			
I	77 (12,1)	74 (9,2)	0,009
II	395 (62,2)	471 (58,4)	
III	163 (25,7)	262 (32,5)	
ЧСС (M±CB) за 1 хв	74,95±9,88	73,86±10,42	0,114
ЧСС понад 80 за 1 хв	224 (35,1)	253 (30,9)	
САТ (M±CB), мм рт. ст.	143,38±16,35	141,32±15,96	0,700
ДАТ (M±CB), мм рт. ст.	85,11±9,76	85,71±9,47	
Нітрати пролонгованої дії, n (%)	101 (15,8)	170 (20,7)	0,018
Бета-блокатори, %	483 (75,6)	687 (83,8)	<0,001
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	250 (39,1)	264 (32,2)	0,007
Триметазидин, n (%)	212 (33,2)	291 (35,5)	0,375
Івабрадин, n (%)	28 (4,4)	35 (4,3)	1,000
Ранолазин, %	2 (0,3)	13 (1,6)	0,018
Молсидомін, n (%)	148 (23,2)	158 (19,3)	0,080
АТП, n (%)	562 (87,9)	745 (90,9)	0,084
Статини, n (%)	445 (69,6)	691 (84,3)	<0,001
ІАПФ, n (%)	321 (50,2)	478 (58,3)	0,003
БРА, n (%)	167 (26,1)	145 (17,7)	<0,001

ФК – функціональний клас; ЧСС – частота скорочень серця; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; АТП – антитромбоцитарні препарати; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

дженні частіше були впливові чинники кардіометаболічних розладів. Сімейний анамнез жінок з ІХС, стабільною стенокардією відрізнявся від такого у чоловіків внаслідок більшої частоти у батьків перенесеного в молодому віці інсульту.

У молодому віці жінки рідше за чоловіків мали типові симптоми стенокардії. З віком частота еквівалентів стенокардії суттєво збільшувалась як у жінок, так і в чоловіків. Частіше ніж у чоловіків провокативним фактором нападу стенокардії у жінок був емоційний стрес.

Визначена різниця в терапії ІХС у чоловіків та жінок. Так, жінкам рідше призначалися БАБ, але

частіше БКК. Серед прогнозмодифікувальних препаратів жінкам рідше призначалися статини та ІАПФ.

Аналіз підгруп пацієнтів залежно від перенесеного інфаркту міокарда та процедур коронарної реваскуляризації

Серед 1459 пацієнтів, залучених до аналізу, 601 пацієнт (39,6 %) на момент залучення в дослідження перенесли ІМ. У 60 пацієнтів дані щодо дати перенесеного ІМ були відсутніми. 108 пацієнтів (20 %) перенесли ІМ протягом року до залучення в дослідження, кожний третій (33,5 %) –

Таблиця 3

Зміни в терапії пацієнтів у дослідженні (В1 – вихідна, В4 – наприкінці спостереження)

Препарати	В1			В4		
	Жінки	Чоловіки	p	Жінки	Чоловіки	p
Нітрати пролонгованої дії, %	101 (15,8)	170 (20,7)	0,018	66 (10,3)	103 (12,6)	0,216
БАБ, %	483 (75,6)	687 (83,8)	<0,001	552 (86,4)	743 (90,6)	<0,001
БКК, %	250 (39,1)	264(32,2)	0,007	297 (46,5)	320 (39)	0,005
Триметазидин, %	212 (33,2)	291 (35,5)	0,375	634 (99,2)	813 (99,1)	1,000
Івабрадин, %	28 (4,4)	35 (4,3)	1,000	52 (8,1)	74 (9)	0,574
Ранолазин, %	2 (0,3)	13 (1,6)	0,018	3 (0,5)	13 (1,6)	0,045
Молсидомін, %	148 (23,2)	158 (19,3)	0,080	96 (15)	98 (12)	0,080
АТП, %	562 (87,9)	745 (90,9)	0,084	599 (93,7)	771 (94)	0,826
Статини, %	445 (69,6)	691 (84,3)	<0,001	613 (95,9)	787 (96)	1,000
ІАПФ, %	321 (50,2)	478(58,3)	0,003	351 (54,9)	532 (64,9)	<0,001
БРА, %	167 (26,1)	145 (17,7)	<0,001	166 (26)	146 (17,8)	

БАБ – бета-адреноблокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів; АТП – антитромбоцитарні препарати; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

протягом 2 років та майже половина (46,6 %) – 3 років і більше.

Серед пацієнтів з ІМ в анамнезі порівняно з пацієнтами без ІМ було статистично значущо більше осіб молодого (менше чи дорівнює 55 років) віку (відповідно 27,8 і 16,0 %) (табл. 5). В обох підгрупах більшість пацієнтів мали НВТ та ожиріння, третина пацієнтів мала ОТ поза нормою. Більш ніж половина пацієнтів кожної підгрупи вказали на незначну фізичну активність або її відсутність. Виявлені статистично значущі відмінності між підгрупами за статусом паління. Так, серед пацієнтів з перенесеним ІМ на момент включення в дослідження було більше тих, хто палить, або палив раніше. Також серед них було статистично значущо більше тих, хто мав позитивний сімейний анамнез щодо ІМ та смерті батька від ССЗ віком до 55 років. У пацієнтів із перенесеним ІМ майже в 6 разів частіше в анамнезі були ПКР. Серед супутніх захворювань у пацієнтів з перенесеним ІМ частіше визначали переддіабет ($p=0,017$) та ЦД ($p=0,030$). Кількість осіб з АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. було більшим серед пацієнтів без перенесеного ІМ. Приблизно третина пацієнтів кожної підгрупи під час візиту 1 мала ЧСС понад 80 за 1 хв. На момент залучення в дослідження середні значення концентрації загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) значно перевищували реко-

мендовані цільові рівні ($(5,14\pm 1,31)$ і $(2,93\pm 1,15)$ ммоль/л відповідно).

Пацієнти з перенесеним ІМ мали більшу тривалість діагнозу ІХС і стабільної стенокардії – (Ме 3,77 [0,08; 36,26]) років, ніж пацієнти без ІМ в анамнезі – (Ме 2,77 [0,08; 31,14]) років.

Частота та важкість симптомів стенокардії не залежали від часу після перенесеного ІМ ($p=0,193$). Типові симптоми стенокардії та її еквіваленти з однаковою частотою були у пацієнтів з перенесеним ІМ та без нього (табл. 6). Пацієнти з ІМ в анамнезі частіше фіксували напади стенокардії в ранкові часи (22,1 і 16,5 %, $p=0,007$). Кількість нападів стенокардії була дещо більшою у пацієнтів з ІМ в анамнезі, вони частіше вживали НКД.

Серед пацієнтів обох груп найбільшу частку становили особи зі стенокардією II ФК, але серед пацієнтів з перенесеним ІМ було статистично значущо більше тих, хто мав важкі прояви стенокардії (III ФК). Водночас оцінка пацієнтами обох груп обмежень щоденної фізичної активності через симптоми стенокардії була зрівняною.

У призначеннях пацієнтів обох груп був представлений весь діапазон ААП. При цьому пацієнти з перенесеним ІМ статистично значущо частіше отримували БАБ та нітрати тривалої дії (НТД), пацієнти без ІМ в анамнезі – блокатори кальцієвих каналів (БКК). Серед інших ААП пацієнтам обох груп найчастіше призначався

Таблиця 4

Динаміка симптомів стенокардії, артеріального тиску, частоти скорочень серця та зміни прихильності до лікування в пацієнтів у дослідженні залежно від статі

Показник	Жінки (n=671)				Чоловіки (n=845)			
	B1	B2	B3	B4	B1	B2	B3	B4
Кількість епізодів стенокардії на 1 тиж, p<0,001	5,86	3,86	2,58	1,49	5,86	4,22	2,81	1,68
Кількість прийомів нітрогліцерину на 1 тиж, p<0,001	3,92	2,52	1,55	0,71	4,49	3,04	1,83	0,99
Оцінка пацієнтом щодо обмеження щоденної активності, (M±CB), бали	5,9±1,6	4,8±1,5	3,6±1,5	2,5±1,5	5,8±1,7	4,7±1,4	3,5±1,6	2,4±1,4
САТ (M±CB), мм рт. ст.	143,40±16,35	132,20±12,49	128,20±9,93	126,10±8,92	141,30±15,96	131,20±11,47	127,70±10,24	125,10±8,42
ДАТ (M±CB), мм рт. ст.	85,10±9,76	79,90±7,71	77,90±6,67	76,70±6,31	85,70±9,47	80,60±7,77	78,50±7,16	77,10±6,43
ЧСС (M±CB), за 1 хв	74,9±9,9	69,18±7,10	67,5±6,5	66,4±5,9	73,7±10,4	68,8±7,5	67,3±6,7	66,4±5,9
Прихильність до лікування, %								
Низька	53,7	25,6	14,9	11,8	51,2	22,2	14,8	13,4
Середня	28,7	40,3	43,5	40,6	29,0	41,6	42,9	36,2
Висока	17,6	34,1	41,6	47,6	19,8	36,2	42,3	50,4

САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

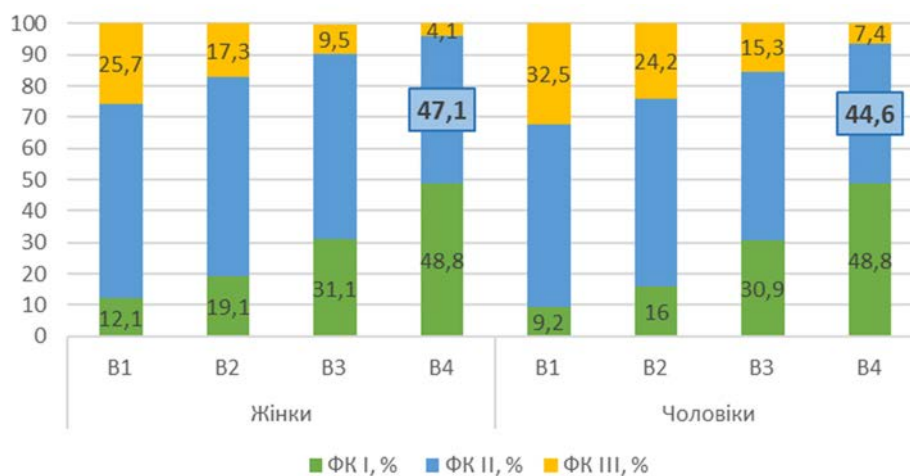


Рис. 1. Динаміка* змін функціонального класу стенокардії протягом спостереження у жінок (n=671) та чоловіків (n=845). B1 – початкові дані, B2 – через 2 тижні, B3 – через 1 місяць, B4 – через 3 місяці. * Різниця показників статистично значуща: B1 p=0,009, B2 p=0,005, B3 p=0,004, B4 p=0,033) (р обчислене за допомогою критерію χ^2 Пірсона при порівнянні груп під час відповідного візиту).

Таблиця 5

Фактори ризику та супутні стани в пацієнтів в дослідженні популяції GO-OD залежно від наявності в анамнезі інфаркту міокарда під час першого візиту (n=1459)

Показник	Пацієнти з ІМ в анамнезі (n=601)	Пацієнти без ІМ в анамнезі (n=858)	P
Вік (M±CB), роки	60,90±9,27	63,60±8,56	0,830
Вік менше ніж 55 років, n (%)	161 (27,8)	141 (16,0)	<0,001
Вік 55–64 роки, n (%)	207 (35,8)	324 (36,8)	
Вік 65 років і більше, n (%)	211 (36,4)	415 (47,2)	
Фізична активність, n (%):			0,101
Емає	27 (4,7)	63 (7,2)	
Незначна	299 (51,6)	446 (50,7)	
Статус куріння, n (%):			<0,001
Курить	84 (14,5)	83 (9,4)	
Курив раніше	254 (43,9)	301 (34,2)	
Ніколи не курив	239 (41,3)	491 (55,8)	
Наявність у сімейному анамнезі, n (%)			<0,001
Інсульт	121 (20,9)	256 (29,1)	
ІМ	198 (34,2)	247 (28,1)	
Рання смерть від ССЗ у батька	66 (11,4)	68 (7,7)	
Рання смерть від ССЗ у матері	43 (7,4)	62 (7,0)	
ІМТ, (M±CB) кг/м ²	29,5±4,36	29,8±4,26	0,957
Надлишкова маса тіла / ожиріння, n (%)	510 (88,1)	775 (88,1)	0,066
ОТ вище за норму, n (%)	360 (67,2)	612 (74,4)	0,005
Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%)	29 (5,0)	71 (8,1)	0,026
ПКР в анамнезі, n (%)	371 (64,1)	103 (11,7)	< 0,001
ЦД + переддіабет, n (%)	151 (26,1)	193 (21,9)	0,077
АТ ≥ 140/90 мм рт. ст., n (%)	352 (60,8)	635 (72,2)	<0,001
ЧСС > 80 за 1 хв, n (%)	171 (29,5)	306 (34,8)	0,001

ІМ – інфаркт міокарда; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – окружність талії; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ПКР – процедури коронарної ревазуляризації; ЦД – цукровий діабет; АТ – артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

триметазидин, приблизно кожному третьому пацієнтові.

Аналіз частоти призначення прогностомодифікувальної терапії виявив, що в кожній групі майже всі пацієнти отримували антитромботичну терапію (АТП / антикоагулянти). В групі пацієнтів без перенесеного ІМ частота призначення ІРАС була статистично значущо нижчою та недостатньою (ІАПФ – 49,7 %, БРА – 22,4 %), тобто препарати цього класу отримували лише 2/3 пацієнтів, також статистично значущо нижчою була частота призначення статинів.

На момент залучення в дослідження розподіл пацієнтів за рівнем прихильності до поточного лікування був зіставним в обох групах, тобто факт

перенесеного ІМ не збільшував прихильності до терапії (табл. 7). Також рівень прихильності не змінювався залежно від часу після перенесеного ІМ (p=0,691).

Аналіз змін у терапії пацієнтів із перенесеним ІМ виявив, що на В4 збільшилася частота призначень таких класів ААП, як БАБ, БКК, антиішемічні препарати, насамперед триметазидин (табл. 8). Збільшилася також частота призначень статинів та ІАПФ. Але корекція терапії була менш інтенсивною в підгрупі пацієнтів без перенесеного ІМ.

З огляду на корекцію терапії пацієнти обох груп на кожному з наступних візитів відзначали зменшення кількості епізодів стенокардії на тиждень, зменшення обмежень у щоденній активності

Таблиця 6

Характеристики перебігу та лікування пацієнтів у дослідженні залежно від інфаркту міокарда в анамнезі під час першого візиту

Показник	Пацієнти з ІМ в анамнезі (n=601)	Пацієнти без ІМ в анамнезі (n=858)	p
Типові симптоми, n (%)	423 (70,4)	616 (71,7)	0,250
Еквіваленти стенокардії, n (%)	474 (81,9)	698 (79,3)	0,253
Кількість епізодів стенокардії на тиждень (M±CB)	6,13±4,93	5,69±4,61	0,050
Кількість прийомів НКД на тиждень, n (%)	531 (4,76)	788 (3,89)	<0,001
ФК стенокардії, n (%):			
I	39 (6,8)	12 (12,9)	<0,001
II	317 (55,0)	549 (63,4)	
III	220 (38,2)	205 (23,7)	
ЧСС (M±CB) за 1 хв	73,2±10,3	75,2±10,0	0,889
САТ, (M±CB) мм рт. ст.	139,7±16,4	143,9±15,8	0,850
ДАТ, (M±CB) мм рт. ст.	84,5±9,4	86,1±9,7	0,900
Нітрати тривалої дії, n (%)	129 (22,3)	142 (16,1)	0,004
БАБ, n (%)	518 (89,5)	652 (74,1)	<0,001
БКК, n (%)	174 (30,1)	340 (38,6)	0,001
Молсидомін, n (%)	104 (18,0)	202 (23,0)	0,025
Триметазидин, n (%)	210 (36,3)	293 (33,3)	0,260
Івабрадин, n (%)	30 (5,2)	33 (3,8)	0,191
Ранолазин, n (%)	6 (1,0)	9 (1,0)	1,000
АТП, n (%)	526 (90,8)	781 (88,8)	0,220
Оральні антикоагулянти, n (%)	14 (2,4)	18 (2,0)	0,716
ІАПФ, n (%)	362 (62,5)	437 (49,7)	<0,001
БРА, n (%)	115 (19,9)	197 (22,4)	0,270
Статини, n (%)	529 (91,4)	607 (69,0)	<0,001

ІМ – інфаркт міокарда; НКД – нітрати короткої дії; ФК – функціональний клас; ЧСС – частота скорочень серця; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; БАБ – бета-адреноблокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів; АТП – антитромбоцитарні препарати; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

через симптоми стенокардії (див. табл. 8). Статистично значущо зменшилася кількість пацієнтів з III ФК стенокардії, але в групі пацієнтів з перенесеним ІМ на момент В4 таких пацієнтів було втричі більше, ніж у групі без ІМ в анамнезі. В цілому збільшення толерантності до фізичних навантажень була більш вираженою у пацієнтів без ІМ (рис. 2).

Серед пацієнтів з перенесеним ІМ 64,1 % мали в анамнезі ПКР – 58 % ЧКВ та 10,4 % АКШ. В групі пацієнтів без перенесеного ІМ ПКР в анамнезі були проведені значно рідше (9,8 % і 3,5 %, відповідно,

p<0,001). Частіше ПКР були проведені у пацієнтів протягом перших 3 років з моменту перенесеного ІМ (у 22,7 % протягом 1-го року та у 38,7 % пацієнтів протягом 3 років, 39,1 % – через 3 роки і більше). Протягом першого року після ІМ частіше проводилося ЧКВ (65,3 % проти 34,7 % АКШ), після 3 років – АКШ (65,4 % проти 34,6 % ЧКВ).

При аналізі результатів дослідження визначені клініко-анамнестичні особливості пацієнтів, які в анамнезі перенесли ПКР. Дві третини цих пацієнтів (77 %) – чоловіки, молодші за пацієнтів без анамнезу реваскуляризації – (60,2±8,7) проти (63,7±8,8)

Таблиця 7

Динаміка симптомів стенокардії, артеріального тиску, частоти скорочень серця та прихильність до терапії у пацієнтів залежно від перенесеного інфаркту міокарда

Показник	ІМ+				ІМ–			
	В1	В2	В3	В4	В1	В2	В3	В4
Кількість епізодів стенокардії на тиждень*	6,13	4,51	3,12	1,96	5,69	3,76	2,43	1,36
* $p=0,05$ порівняно з Візитом 1								
САТ (М±СВ), мм рт. ст.*	139,00 ±16,38	130,90 ±12,78	126,90 ±10,53	124,90 ±8,87	143,90 ±15,81	132,10 11,32	128,60 ±9,77	125,90 ±8,50
ДАТ (М±СВ), мм рт. ст.*	84,50 ±9,42	80,30 ±7,95	78,10 ±7,28	77,30 ±6,55	86,10 ±9,67	80,30 ±7,62	78,40 ±6,72	76,80 ±6,26
* $p<0,001$ порівняно з Візитом 1								
ЧСС (М±СВ) за 1 хв	73,2±10,3	68,8±7,8	67,3±7,1	66,1±6,2	75,1±10,0	69,1±6,9	67,4±6,3	66,6±5,8
ЧСС > 80 за 1 хв, %	29,5	10,9	5,9	2,6	34,8	9	4,9	2,4
Оцінка пацієнтом, наскільки симптоми обмежують його щоденну активність (М±СВ), бали ($p<0,001$)	5,9±1,6	4,9±1,5	3,7±1,5	2,6±1,4	5,9±1,5	4,6±1,4	3,4±1,5	2,3±1,4
Прихильність до лікування, %*								
Низька	51,6	20,9	14,4	13,2	52,8	25,6	15,1	12,4
Середня	30,0	43,4	43,0	36,2	28,2	39,5	43,3	39,4
Висока	18,5	35,7	42,6	50,5	19,0	35,0	41,6	48,3

$p<0,001$ для оцінки значущості динаміки

$p<0,05$ для оцінки відмінностей між групами (ІМ+ та ІМ–)

ІМ – інфаркт міокарда; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

року, $p<0,001$. Дві третини (78 %) цих пацієнтів мали позитивний сімейний анамнез за ІМ та передчасною смертю батька від ССЗ. Менша частка цих пацієнтів мала окружність талії поза нормою, більша частка – курці на момент дослідження та в минулому (відповідно 59,7 і 44,6 %, $p<0,001$). У пацієнтів з анамнезом ревазуляризації був менший стаж ІХС (відповідно 5,66 і 6,98 року, $p=0,002$). У цих пацієнтів були нижчими значення ЧСС та рівні АТ, ніж у пацієнтів без ревазуляризації. Водночас контроль АТ був недостатній, у більш ніж половини з цих пацієнтів (55,3 %) АТ перевищував 140/90 мм рт. ст.

У пацієнтів з ПКР в анамнезі виявлені особливості перебігу стенокардії. Так, основним провокативним фактором нападу стенокардії було фізичне навантаження в ранкові часи після пробудження, сам напад стенокардії частіше мав типові характеристики (відповідно 73,0 і 66,1 %, $p=0,008$), для припинення нападу пацієнти вико-

ристовували менше таблеток / вприскувань спрею нітрогліцерину на тиждень – (4,54±4,45); Ме 3 [Мін 0; Макс 30], ніж пацієнти без анамнезу коронарних втручань (5,16±4,41); (Ме 4 [Мін 0; Макс 21], $p=0,030$).

Серед пацієнтів з анамнезом коронарних втручань була більшою частка тих, хто мав важкі прояви стенокардії III ФК – відповідно 34,2 і 27,2 % ($p=0,006$).

Для попередження симптомів стенокардії ревазуляризовані пацієнти частіше приймали БАБ (91,8 %); як монотерапію – 28,1 %, в комбінації з триметазидином – 11,2 %, в комбінації з івабрадином – 1,5 %, у складі потрійної терапії – 3,4 %. Серед БАБ найчастіше призначалися бісопролол (64,8 %) в середній дозі 4,22 мг і небіволлол (21,4 %) в середній дозі 3,91 мг. Такі дози не забезпечували ефективного контролю ЧСС – майже третина цих пацієнтів (27,2 %) мала ЧСС в спокої більшу за 80 за 1 хв.

Аналіз призначень прогностомодифікувальних препаратів на момент залучення в дослідження виявив статистично значущі відмінності в призначенні антитромбоцитарних препаратів. Пацієнти з ПКР в анамнезі частіше отримували АТТ (92,6 %) порівняно з нереваскуляризованими пацієнтами (88,1 %), $p=0,008$. Першим частіше призначалися статини – відповідно 97,4 і 69,7 %, $p<0,001$; та ІАПФ – 61,2 і 51,7 %, $p=0,001$. Середні дози стати-

нів: для аторвастатину становили 27,9 мг, розувастатину – 19,9 мг, симвастатину – 25,2 мг. Такі дози не забезпечували досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, який на візиті 1 становив $(2,88\pm 1,14)$ ммоль/л, а на візиті 4 – $(2,15\pm 0,70)$ ммоль/л.

З огляду на отримані дані можна стверджувати, що в амбулаторних пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією, виявлена висока частота ІМ в анамнезі. Перенесений ІМ частіше реєструвався у

Таблиця 8

Зміни в терапії пацієнтів залежно від перенесеного інфаркту міокарда (В1 – вихідна, В4 – наприкінці спостереження)

Класи препаратів	В1			В4		
	ІМ+	ІМ–	р	ІМ+	ІМ–	р
НТД, %	129 (22,3)	142 (16,1)	0,004	84 (14,5)	85 (9,7)	0,006
БАБ, %	518 (89,5)	652 (74,1)	<0,001	543 (92,2)	761 (86,5)	0,001
БКК, %	174 (30,1)	340 (38,6)	0,001	209 (36,1)	408 (46,4)	<0,001
Молсидомін, %	104 (18,0)	202 (23,0)	0,025	63 (10,9)	131 (14,9)	0,028
Триметазидин, %	210 (36,3)	293 (33,3)	0,260	574 (99,1)	873 (99,2)	1,000
Івабрадин, %	30 (5,2)	33 (3,8)	0,191	58 (10,0)	68 (7,7)	0,129
Ранолазин, %	6 (1,0)	9 (1,0)	1,000	11 (1,9)	5 (0,6)	0,021
АТП, %	526 (90,8)	781 (88,8)	0,220	564 (97,4)	806 (91,6)	<0,001
Статини, %	529 (91,4)	607 (69,0)	<0,001	565 (97,6)	835 (94,9)	0,010
ІАПФ, %	362 (62,5)	437 (49,7)	<0,001	382 (66,0)	501 (56,9)	0,001
БРА, %	115 (19,9)	197 (22,4)	0,270	114 (19,7)	198 (22,5)	0,215

ІМ – інфаркт міокарда; НТД – нітрати тривалої дії; БАБ – бета-адреноблокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів; АТП – антитромбоцитарні препарати; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

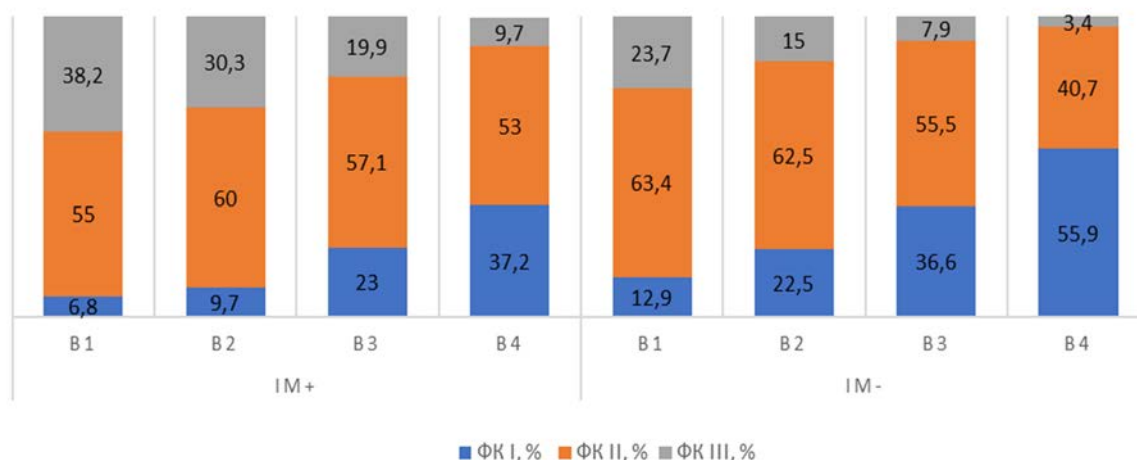


Рис. 2. Динаміка * змін функціонального класу стенокардії протягом спостереження у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ (+), $n=601$), та пацієнтів без інфаркту міокарда в анамнезі (ІМ (–), $n=858$). В1 – вихідні дані, В2 – через 2 тижні, В3 – через 1 місяць, В4 – через 3 місяці. * Різниця показників статистично значуща порівняно з В1 ($p<0,001$).

осіб молодого віку та з більшим стажем захворювання. У цих пацієнтів недостатньо контролювалися фактори серцево-судинного ризику, насамперед ті, що зумовлені способом життя (НВТ та ожиріння, низька щоденна фізична активність, паління). Пацієнти з перенесеним ІМ частіше мали позитивний сімейний анамнез ССЗ, супутній переддіабет/діабет, гіперхолестеринемію. Частота та важкість симптомів стенокардії не залежали від періоду часу від перенесеного ІМ, але в групі пацієнти з ІМ в анамнезі було статистично значущо більше тих, хто мав ІІІ ФК стенокардії, вони частіше протягом тижня використовували НКД, незалежно від того, що вони отримували більш інтенсивну антиангінальну та прогностомодифікуювальну терапію, порівняно з пацієнтами без ІМ в анамнезі.

Серед пацієнтів з перенесеним ІМ частіше проводилися ПКР, 2/3 з реваскуляризованих пацієнтів були чоловіки, молодшого віку та з меншим стажем захворювання на ІХС. Більше третини реваскуляризованих пацієнтів мали важкі прояви стенокардії (ІІІ ФК) з типовими нападами та з такою особливістю, як більша частота нападів у ранкові часи після пробудження. В дослідженні ORBITA-2 показано, що 60 % пацієнтів після ЧКВ мали симптоми стенокардії [3], що може пояснюватися, як обмеженнями діагностичних інструментів оцінки цього симптому (опитувальники), так і іншими патогенетичними механізмами стенокардії, окрім обструктивних порушень коронарного кровотоку, в тому числі мікроеваскулярною дисфункцією та коронарним спазмом.

Таким чином, аналіз підгруп пацієнтів в дослідженні за статтю, анамнезом перенесеного ІМ/ПКР виявив загальні особливості ведення амбулаторних пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією. Це насамперед недостатній контроль факторів кардіоваскулярного ризику за рахунок модифікації способу життя (контроль маси тіла, відмова від паління, оптимальна фізична активність) та невикористані в повному обсязі можливості медикаментозної стратегії, як для контролю симптомів стенокардії (комбінована ААТ), так й покращення прогнозу (ІРАС, статини). Враховуючи різні патогенетичні механізми виникнення симптомів стенокардії, слід широко використовувати комбіновані варіанти ААТ, поєднуючи гемодинамічні (БАБ, БКК, НТД) та антиішемічні антиангінальні препарати (триметазидин). Інтенсивність лікування для досягнен-

ня контролю симптомів стенокардії не має залежати від статі і віку пацієнта.

Аналіз підгруп пацієнтів залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу

Серед 1459 пацієнтів, залучених до аналізу, 201 пацієнт (13,8 %) на момент візиту 1 мав діагноз ЦД 2-го типу. Порівняно з пацієнтами без ЦД в цій групі було незначно більше жінок (відповідно 50,2 і 42,8 %, $p=0,055$), вдвічі меншою була кількість пацієнтів молодого віку (11,9 і 22,1 %) та більшою кількість пацієнтів віком 65+ років (46,3 і 33,6 %), $p<0,001$. Порівняно з пацієнтами без ЦД 2-го типу серед пацієнтів з ЦД 2-го типу було більше тих, хто мав позитивний сімейний анамнез з ІМ (38,6 і 46,8 % відповідно, $p=0,030$), незначно більше тих, хто переніс АКШ (5,7 і 9,5 % відповідно, $p=0,057$), у 8 разів більше пацієнтів з нирковою дисфункцією (1,0 і 8,5 % відповідно, $p<0,001$), більше осіб з НМТ/ожирінням (40,8 і 52,0 % відповідно, $p=0,01$) та ОТ, більшу за нормальну (69,8 і 82,4 % відповідно, $p<0,001$).

У пацієнтів з ЦД 2-го типу напади стенокардії частіше провокувалися емоційним стресом (відповідно 71,6 і 64,0 %, $p=0,038$) та переїданням (20,9 і 14,9 %, $p=0,037$). Також пацієнти з ЦД 2-го типу частіше відзначали виникнення стенокардії в ранкові часи (27,9 і 17,2 %, $p=0,001$), у них частіше діагностувався ІІІ ФК стенокардії (35,5 і 28,5 %) та рідше І ФК (6,0 і 11,2 %), $p=0,025$. Пацієнти з ЦД 2-го типу відзначали більшу обмеженість своєї щоденної фізичної активності через симптоми стенокардії – (6,3±1,6) і (5,8±1,6) балу, $p<0,001$.

Виявлена різниця в призначенні ААТ залежно від наявності ЦД 2-го типу. Пацієнтам з ЦД 2-го типу дещо частіше призначалися БКК ніж БАБ (43,8 і 33,9 %, $p=0,07$), дещо частіше статини (82,6 і 77,1 %, $p=0,099$).

Протягом спостереження на тлі корекції терапії у пацієнтів незалежно від наявності ЦД 2-го типу зменшилася кількість нападів стенокардії та прийому НКД на тиждень ($p<0,001$), зменшилася обмеженість щоденної активності через напади стенокардії ($p<0,001$), покращилася прихильність до лікування, суттєво зменшилася частка пацієнтів з ІІІ ФК стенокардії (рис. 3). Покращився контроль АТ та ЧСС.

Отримані в нашому аналізі результати збігаються з даними інших досліджень та реєстрів пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією та супутнім ЦД [2]. ЦД 2-го типу асоціюється зі збільшенням

частоти коморбідних станів, які прискорюють прогресування атеросклерозу (НВТ та ожиріння, АГ, захворювання периферичних артерій, дисліпідемія зі збільшенням вмісту тригліцеридів та зменшенням ліпопротеїдів високої щільності) та погіршують прогноз [4]. В нашому дослідженні серед пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу було більше жінок, осіб старшого віку, більшість пацієнтів мали абдомінальний тип розподілу жирової тканини, у них значно частіше діагностувалося порушення функції нирок.

Відомо, що при ЦД 2-го типу атеросклеротичні ураження коронарного русла часто мають дифузний характер з більшою частотою важких стенозів [4]. Це може бути причиною зафіксованої в нашому дослідженні у пацієнтів із супутніми ЦД 2-го типу більшої обмеженості щоденної фізичної активності через симптоми стенокардії та більшої частки пацієнтів з III ФК стенокардії.

Визнаними є клінічні особливості нападів стенокардії у пацієнтів з ЦД [5]. В нашому дослідженні окрім типового болю або дискомфорту під час навантажень, кожний п'ятий пацієнт мав напади після переїдання, у майже третини пацієнтів напад виникав в ранкові часи після пробудження. Слід також пам'ятати, що у пацієнтів з ЦД поряд з симптоматичною стенокардією можуть виникати епізоди «тихої (silent)» стенокардії, причому останні, навіть частіше.

І хоча в цілому принципи ведення пацієнтів з ІХС із супутнім ЦД та без ЦД подібні, патоморфологічні особливості коронарного атеросклеро-

зу, особливості клінічних проявів нападів ішемії є обґрунтуванням для більш інтенсивної комбінованої ААТ з використанням антиішемічних препаратів з 24-годинною дією, наприклад, три-метазидину 80 мг 1 раз на добу, та для більш ефективного контролю всіх супутніх станів (АГ, дисліпідемія, ожиріння, малорухомий спосіб життя, паління).

Аналіз підгруп пацієнтів залежно від наявності артеріальної гіпертензії та рівнів артеріального тиску

До аналізу залучено 1459 пацієнтів, 1048 (71,8 %) з яких на момент залучення в дослідження мали діагноз АГ, 569 (54,3 %) мали 1-й ступінь, 417 (39,8 %) – 2-й ступінь підвищення АТ.

У пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією та супутньою АГ порівняно з пацієнтами без АГ був вищим пульсовий АТ (ПАТ) – відповідно $(60,5 \pm 10,9)$ і $(47,1 \pm 7,2)$ мм рт. ст., $p < 0,001$. Частка осіб з ПАТ > 60 мм рт. ст. серед пацієнтів з АГ становила 36,3 %, що значно перевищувала таку в пацієнтів без АГ (1,9 %), $p < 0,001$. Виявлений зв'язок між віком пацієнтів з АГ та рівнем ПАТ. Так, в осіб молодого віку (≤ 55 років) частка пацієнтів з ПАТ > 60 мм рт. ст. становила 26,9 %, у пацієнтів віком 56–64 роки – 33,7 %, у віці 65+ років – 42,7 % ($p < 0,001$). Збільшення ПАТ може бути ознакою збільшення жорсткості артерій, яка більше прогресує в пацієнтів з ІХС та АГ [6]. Збільшення ПАТ асоціювалося з важчим перебігом стенокардії у пацієнтів із супутньою АГ. Так,

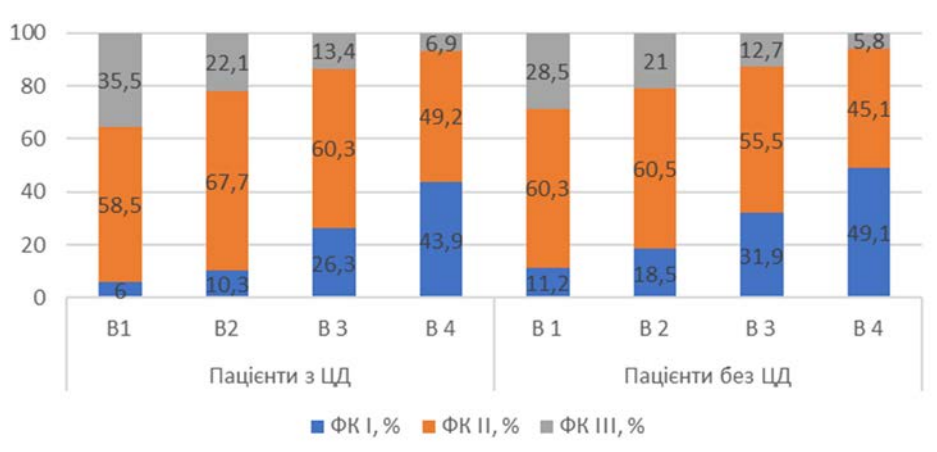


Рис. 3. Динаміка* змін функціонального класу стенокардії протягом спостереження у пацієнтів, які мали супутній цукровий діабет 2-го типу ($n=201$), та пацієнтів без цукрового діабету 2-го типу ($n=1258$). B1 – вихідні дані, B2 – через 2 тижні, B3 – через 1 місяць, B4 – через 3 місяці. * Різниця показників: B1 $p=0,025$, B2 $p=0,018$, B3 $p=0,297$, B4 $p=0,404$ (p обчислене за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона при порівнянні груп на відповідному візиті).

серед пацієнтів з АГ та І ФК стенокардії ПАТ > 60 мм рт. ст. мали 27,6 %, з ІІ ФК — 36,7 %, з ІІІ ФК – 38,1 %, $p=0,056$. В підгрупі пацієнтів без супутньої АГ такий зв'язок не простежувався.

В обох групах пацієнтів переважали особи з НВТ та ожирінням (серед пацієнтів з АГ 91,4 % проти пацієнтів без АГ 82,3 %), але серед гіпертензивних пацієнтів було більше осіб з ожирінням (47,1 і 30,3 %, $p<0,001$) та ОТ поза нормою (75,5 і 61,5 %, $p<0,001$).

В обох групах пацієнтів рівні ХС ЛПНЩ значно перевищували цільовий рівень.

Для подальшого аналізу пацієнтів розділили на групи за ознакою досягнення цільового АТ: 1-ша група – пацієнти з АТ $\leq 130/80$ мм рт. ст., 2-га група – з АТ $> 130/80$ мм рт. ст. Виявлено, що тривалість діагнозу ІХС та тривалість діагнозу «стабільна стенокардія» були більшими у пацієнтів 2-ї групи ($p=0,002$ і $p=0,004$ відповідно). При цьому групи пацієнтів були зіставні за віком, що може свідчити про більш ранній розвиток ІХС у пацієнтів з АТ вищим за 130/80 мм рт. ст.

Визначено, що пацієнти 1-ї групи частіше мали сімейну історію ІМ та ІМ в анамнезі (48,7 і 36,2 %, $p<0,001$) та ПКР (45,3 і 27,5 %, $p<0,001$). Можна припустити, що перенесені кардіоваскулярні ускладнення є підґрунтям для більш інтенсивного контролю АТ.

Пацієнти 2-ї групи частіше мали ЧСС в спокої понад 80 за 1 хв порівняно з пацієнтами 1-ї групи (37,9 і 19,5 %, $p<0,001$).

Між групами пацієнтів не виявлено різниці в кількості епізодів стенокардії та прийомів НКД на тиждень. Але у пацієнтів 2-ї групи напади частіше були у формі еквівалентів стенокардії (82,1 і 75,9 %, $p=0,010$), та частіше у вигляді задишки (75,9 і 69,6 %, $p=0,017$).

Пацієнти 2-ї групи вказували на більшу обмеженість щоденної фізичної активності через напади стенокардії ($p<0,001$), але розподіл пацієнтів в групах за ФК стенокардії був зіставним ($p=0,142$).

На момент залучення в дослідження у пацієнтів в групах дослідження визначені відмінності в ААТ. Пацієнти з АГ $> 130/80$ мм рт. ст. частіше отримували НТД ($p=0,016$), БКК ($p<0,001$) та рідше івабрадин. Серед прогнозомодифікувальних препаратів цим пацієнтам рідше призначалися статини (76,2 і 82,0 %, $p=0,016$).

Протягом спостереження в терапії відбулися позитивні зміни. Так, в обох групах збільшилася частота призначення БАБ, івабрадину, ІАПФ та статинів. На візиті 4 статини отримувала переважна більшість пацієнтів (1-ша група – 95,1 %, 2-га група – 96,3 %). Така корекція терапії призвела до суттєвого зменшення кількості нападів стенокардії на тиждень (в 1-й групі в 3,5 раза, в 2-й групі в 3,8 раза) та зменшення прийомів НКД. В 2-й групі пацієнтів досягнуті цільові рівні АТ (127,6 \pm 7,9/78,0 \pm 6,1) мм рт. ст., ЧСС (66,4 \pm 5,75) за 1 хв, в обох групах статистично значущо зменшилася кількість балів оцінки пацієнтом наскільки його/її симптоми стенокардії обмежують його/її щоденну

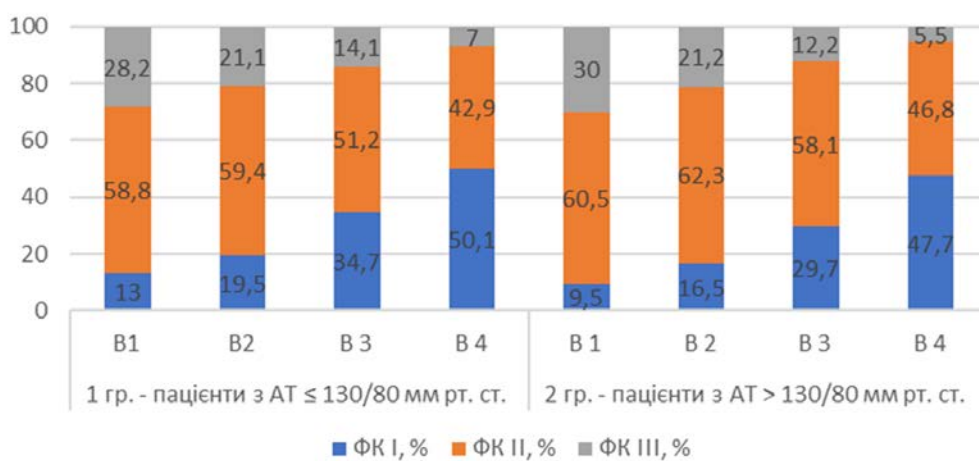


Рис. 4. Динаміка* змін функціонального класу стенокардії протягом спостереження у пацієнтів, яких розділили на групи за ознакою досягнення цільового АТ (1-ша група: $n=411$ (28,2 %); 2-га група: $n=1048$ (71,8 %)). В1 – вихідні дані, В2 – через 2 тижні, В3 – через 1 місяць, В4 – через 3 місяці. * Різниця показників: В1 $p=0,142$, В2 $p=0,370$, В3 $p=0,064$, В4 $p=0,335$ (p обчислене за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона при порівнянні груп на відповідному візиті).

активність ($p < 0,001$), збільшилася частка пацієнтів з високою прихильністю до лікування (у 1-й групі – з 19,1 до 46,8 %; в 2-й групі – з 18,7 до 50,1 %), $p < 0,001$. Визначена позитивна динаміка в розподілі пацієнтів за ФК стенокардії (рис. 4).

Отже, при веденні пацієнтів з ІХС та супутньою АГ варто враховувати такі механізми ішемії міокарда, як більшу потребу в кисні, пов'язану зі збільшенням маси лівого шлуночка та порушеннями мікроциркуляції, притаманні гіпертрофованому міокарду [7]. Обидва механізми збільшують чутливість міокарда до зменшення перфузійного тиску, знижують поріг ішемії [8]. Крім того, порушуються вазомоторна та ендотеліальна функції коронарних судин, знижується щільність капілярного русла, відбувається ремоделювання стінки капілярів, збільшується їх жорсткість. Ураження коронарної мікроциркуляторної мережі викликає зниження коронарного резерву. Тому покращення кровотоку в епікардіальних коронарних судинах гемодинамічними антиангінальними препаратами та шляхом реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ІХС з АГ не забезпечує достатнього контролю стенокардії. Патолофізіологічно обґрунтованим є використання триметазидину задля антиішемічного впливу на рівні кардіоміоциту. Вивчені додаткові потенційні механізми впливу триметазидину на зменшення ішемії у пацієнтів з ІХС та АГ: інгібування апоптозу кардіоміоцитів шляхом збільшення експресії miR-21 [9]; стимуляція експресії VEGF-A, що сприяє ангіогенезу та роботі серця при перевантаженні тиском [10]. Триметазидин модулює активність ендотеліальної синтази оксиду азоту, що покращує продукцію оксиду азоту, пом'якшує окислювальний стрес та послаблює запалення [11].

Обмеження дослідження

Для підгруп, відібраних до субаналізу, не оцінювалася динаміка лабораторних показників та динаміка змін у призначеному лікуванні, за винятком таких підгруп, як пацієнти з перенесеним ІМ, підгрупи за статтю та рівнями АТ. Також відсутня динаміка призначення терапії для підгруп з ЦД та без нього.

ВИСНОВКИ

У жіночій популяції дослідження GO-OD частіше, ніж у чоловіків, реєструвалися впливові чинники прогресування кардіометаболічних розладів (абдомінальний тип ожиріння та надмірної маси

тіла, відсутня/низька фізична активність). У жінок була менш поширена ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія в молодому віці, менша частота типових проявів стенокардії, а напади стенокардії в жінок частіше провокувалися емоційним стресом. Незалежно від віку жінки мали менш тяжкі прояви стенокардії. Ці статеві відмінності слід враховувати при обстеженні жінок із підозрою на ішемічну хворобу серця.

В амбулаторній практиці жінки з діагнозом ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія порівняно з чоловіками отримують менш інтенсивну терапію, їм рідше призначають бета-адреноблокатори, статини та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, вдвічі рідше проводять процедури коронарної реваскуляризації, та частота їх проведення зменшується зі збільшенням віку жінок. Водночас жінки краще відповідають на призначене лікування стенокардії.

У дослідженні в амбулаторних пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією перенесений інфаркт міокарда частіше реєструвався в осіб молодого віку, з більшим стажем захворювання, позитивним сімейним анамнезом інфаркту міокарда, погано контрольованими факторами серцево-судинного ризику (надмірна маса тіла / ожиріння, низька щоденна фізична активність, паління) та з такими супутніми станами, як переддіабет/діабет і дисліпідемія.

Виявлено, що частота та важкість симптомів стенокардії не залежали від періоду часу від перенесеного інфаркту міокарда та проведення процедур коронарної реваскуляризації. Більше третини реваскуляризованих пацієнтів мали важкі прояви стенокардії (III функціональний клас) з типовими нападами, та з такою особливістю, як більша частота нападів у ранкові часи після пробудження.

Такі коморбідності, як ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2-го типу частіше спостерігаються в старшій віковій групі пацієнтів (65+ років), у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, у цих пацієнтів у 8 разів частіше ніж у пацієнтів без цукрового діабету виявляється ниркова дисфункція. У пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та стабільною ішемічною хворобою серця напади стенокардії часто провокуються емоційним стресом та переїданням, часто розвиваються в ранкові часи, а стенокардія суттєво обмежує щоденну активність, частіше толерантність до фізичного навантаження відповідає III функціональному класу.

У дослідженні 2/3 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією мали супутню артеріальну гіпертензію, більшість з них не мали цільового рівня артеріального тиску, 36,3 % пацієнтів з артеріальною гіпертензією мали високі пульсовий артеріальний тиск. Збільшення пульсового артеріального тиску асоціювалося з важчим перебігом стенокардії. У пацієнтів з нецільовим артеріальним тиском напади стенокардії частіше були у вигляді еквівалентів, а серед них – задишки.

Покращення клінічного перебігу стенокардії, покращення контролю артеріального тиску і частоти скорочень серця, покращення прихильності пацієнтів до лікування протягом дослідження підкреслює важливість активного планового спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією. На момент завершення дослідження більшість пацієнтів в комплексній антиангінальній терапії отримували триметазидин, що, ймовірно, є вагомим компонентом ефективності контролю симптомів стенокардії.

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

Участь авторів: концепція і проєкт 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., Чернописьська 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'янчук Т.В.; Ірпінь: Антонівська Н.В.; Чернігів: Грищенко Л.В., Онищук О.І.; Дніпро: Титаренко В.О., Биковська Л.Ю., Златкіна О.О., Жиліюк 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., Надеїна Н.В., Пумпинець Л.Г., Назарова І.Л., Войтюк Ю.О., Гура Ю.В., Біла Г.В.; Полтава: Андреева Л.М., Роєнко О.М., Дацун І.Г.; Миргород: Василенко Л.О.; Горішні 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: Цюка А.В.; Червоноград: Ярицька І.Ю.; Жовква: Шняк І.Ю.; Калуш: Андрусів М.В.

Література

1. Parkhomenko OM, Tykhonova SA, Koval OA, Kolesnyk MYu. Characteristics of patients with CAD and stable angina in Ukraine, assessment of treatment approaches according to the multicenter GO-OD study. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024. Apr;31(2):7-20 DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.2.720> Ukrainian
2. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stgmo M, Sturk S, Tokguzoğlu L, Vulic D; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr;23(6):636-48. <http://doi.org/10.1177/2047487315569401>
3. Simader FA, Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, Chotai S, Bual N, Khokhar A, Gohar A, Lampadakis I, Ganesananthan S, Pathimagaraj RH, Nowbar A, Davies JR, Keeble TR, O’Kane PD, Haworth P, Routledge H, Kotecha T, Spratt JC, Williams R, Nijjer SS, Sen S, Curzen N, Sinha M, Howard JP, Cole G, Harrell FE Jr, Francis DP, Shun-Shin MJ, Al-Lamee RK; ORBITA-2 Investigators. Symptoms as a Predictor of the Placebo-Controlled Efficacy of PCI in Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. May 15, 2024. Published. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.01>
4. Zhang HW, Jin JL, Cao YX, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Xu RX, Dong Q, Li JJ. Association of diabetes mellitus with clinical outcomes in patients with different coronary artery stenosis. *Cardiovasc Diabetol* 20, 214 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01403-6>
5. Khafaji HA, Suwaidi JM. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *World J Cardiol*. 2014;6:802-13. <http://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.802>
6. Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries. *Am J Hypertens*. 2020 Apr 1;33(4):291-296. <http://doi.org/10.1093/ajh/hpz193>.
7. Вүһм М, Schumacher H, Teo KK, Lonn E, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Weber M, Sliwa K, Williams B, Yusuf S. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120–140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J* 2018;39:3105–3114). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30754-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30754-7)
8. Eskerud I, Gerds E, Larsen TH, Lunnebakken MT. Left ventricular hypertrophy contributes to Myocardial Ischemia in Non-obstructive Coronary Artery Disease (the MicroCAD study). *Int J Cardiol*. 2019 Jul 1;286:1-6. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.059>.
9. Ruixing Y, Wenwu L, Al-Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Transl Res*. 2007 Mar;149(3):152-60. <http://doi.org/10.1016/j.trsl.2006.11.004>.
10. Shu HY, Peng YZ, Hang WJ, Zhang M, Shen L, Wang DW, Zhou N. Trimetazidine enhances myocardial angiogenesis in pressure overload-induced cardiac hypertrophy mice through directly activating Akt and promoting the binding of HSF1 to VEGF-A promoter. *Acta Pharmacol Sin*. 2022 Oct;43(10):2550-2561. <http://doi.org/10.1038/s41401-022-00877-8>.
11. Kamisah Y, Che Hassan HH. Role of Trimetazidine in Ameliorating Endothelial Dysfunction: A Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Apr 5;17(4):464. <http://doi.org/10.3390/ph17040464>.

Features of angina pectoris and management of patients with stable ischemic heart disease depending on gender, age and concomitant clinical conditions in the real outpatient practice of cardiologists in Ukraine

S.A. Tykhonova ¹, O.M. Parkhomenko ², O.A. Koval ³, M.Yu. Kolesnyk ⁴

¹ Odesa National Medical University of Healthcare Ministry of Ukraine, Odesa, Ukraine

² National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

⁴ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Objective – to evaluate the features of angina and management of outpatients with stable coronary artery disease (CAD) depending on gender, age and concomitant arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus (T2DM), previous myocardial infarction (postMI) and coronary revascularization procedures (CRP) to determine further measures to optimize the management of such patients.

Materials and methods. Subanalysis of subgroups of patients (by age and sex; with AH; T2DM; postMI and history of CRP) of a non-interventional, observational, multicenter prospective study in the real outpatient practice of cardiologists in Ukraine (GO-OD) with the participation of 1529 patients. At the inclusion visit (V1) and during follow-up visits within 3 months, the characteristics of angina and patient management were analyzed.

Results. The analysis included 1448 patients. In women under 55 years of age, almost 2 times less often, and at the age of 65 and older (65+) 2 times more often than in men, CAD was diagnosed, as well as abdominal type of overweight/obesity (Ov/Ob). Women under 55 years of age were less likely than men to have typical symptoms of angina, and emotional stress was more likely to be a provoking factor for attacks. Beta-blockers (BBs), statins, and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) were less commonly prescribed to women, and calcium channel blockers (CCBs) were more commonly prescribed.

There were 39.6% postMI patients and 64.1% had history of CRP at V1. CRP was performed less frequently in patients without MI ($p < 0.001$). PostMI patients were younger ($p < 0.001$); more often they were active smokers/ former smokers, had concomitant prediabetes ($p = 0.017$) / T2DM ($p = 0.030$). At V1, cholesterol and low-density lipoprotein levels exceeded the target levels. PostMI patients had more frequent angina attacks in the morning ($p=0.007$), CCS III angina pectoris, and used short-acting nitrates (SAN). In patients with CRP, angina attacks were more often provoked by physical activity, were typical, and less often required SAN ($p=0.03$). PostMI patients were significantly more likely to receive BB and long-acting nitrates, and patients without MI – CCBs. Approximately 30% of patients in both groups received trimetazidine (TMZ). In patients without MI, ACEIs/sartans and statins were prescribed significantly less frequently. Correction of therapy, regardless of the history of MI, was associated with a decrease in the number of episodes of angina and limitations of daily activity. The number of patients with CCS III angina significantly decreased, but in the postMI group at the final visit there were three times as many such patients.

13.8% of patients had T2DM at V1. They were more often women ($p=0.055$), twice as rarely young patients ($p<0.001$); 8 times more often patients with renal dysfunction ($p<0.001$), and patients with Ov/Ob ($p=0.01$). In patients with T2DM, angina attacks were more often provoked by emotional stress ($p = 0.038$) and overeating ($p=0.037$), angina occurred in the morning ($p = 0.001$), reached CCS III, $p=0.025$, and limited daily physical activity more, $p<0.001$.

71.8% of patients had AH at V1. In hypertensive patients, compared with those without hypertension, pulse pressure (PP) was higher, $p<0.001$. A significant relationship was found between the age of patients with AH and the level of PP. In patients with non-target BP levels, angina attacks were more likely to be in the form of equivalents (shortness of breath), $p=0.017$. Almost 30% did not receive statin therapy.

Conclusions. In the diagnosis and management of outpatients with CAD and stable angina, gender- and age-dependent features of risk factors and clinical course of the disease should be taken into account.

PostMI patients and patients with CRP have insufficient control of risk factors through lifestyle modification and incomplete drug therapy.

Concomitant T2DM was more common in patients aged 65+ years, in patients with Ov/Ob, 8 times more often accompanied by renal dysfunction, frequent angina attacks in the morning, angina more often occurred after emotional stress and overeating, significantly limited daily activity, and more often reached CCS III angina pectoris. The pathomorphological features of coronary atherosclerosis in T2DM and the peculiarities of ischemic mechanisms justify the feasibility of combined antianginal therapy with the use of antiischemic drugs (TMZ).

There were 2/3 of patients with AH in the study, 36.3% of patients had high PP, which was associated with a more severe course of angina. In patients with non-target BP, angina attacks were more likely to be in the form of equivalents (shortness of breath). In the management of patients with CAD and concomitant AH, additional mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophy should be considered: a reduced ischemia threshold due to a higher oxygen demand, impaired vasomotor and endothelial function of coronary vessels, reduced capillary bed density and capillary wall remodeling. Pathophysiologically, the use of TMZ for anti-ischemic effects on cardiomyocyte levels in all patients with stable CAD is justified. At the final visit, the vast majority of patients in complex therapy received TMZ, which may be a significant component of the effectiveness of angina symptoms control.

The improvement in the clinical course of angina during the study emphasizes the importance of active routine monitoring of patients with CAD and stable angina.

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

УДК: 616.12-008.318-037:616.127-002-036.17:355.11
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.5360>

Визначення предикторів стійких порушень серцевого ритму у військовослужбовців із тяжким перебігом міокардиту

О.Г. Несукай, В.М. Коваленко, С.В. Чернюк, О.І. Фролов,
Р.М. Кириченко, А.Б. Сливна

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

Мета роботи – вивчити особливості порушень серцевого ритму і провідності при різній локалізації та розповсюженості ураження міокарда у військовослужбовців із тяжким перебігом міокардиту на основі результатів 6-місячного спостереження.

Матеріали і методи. Обстежено 46 військовослужбовців чоловічої статі з тяжким перебігом гострого міокардиту (ГМ) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) ($\leq 40\%$) віком у середньому ($35,1 \pm 2,4$) року. Обстеження проводились в 1-й місяць від початку симптомів міокардиту та через 6 місяців спостереження. Діагноз міокардиту і тяжкий перебіг захворювання встановлювали на підставі Рекомендацій з діагностики та лікування міокардиту Всеукраїнської асоціації кардіологів України. Всім пацієнтам проводили добове моніторування ЕКГ з аналізом частоти та спектра порушень ритму і провідності та магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця з контрастуванням і аналізом топографії ураження та підрахунком кількості сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, і сегментів ЛШ з наявністю відстроченого контрастування (ВК).

Результати та обговорення. При зіставленні результатів МРТ серця із даними добового моніторування ЕКГ була встановлена чітка асоціація наявності частоті шлуночкової екстрасистолії (ШЕ) та пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ) із локалізацією ВК в міжшлуночкової перегородці (МШП) – серед пацієнтів з ураженням МШП в дебюті ГМ більш ніж у третини (37,0 %) реєструвалась часта ШЕ, а пароксизми НШТ, які збільшують ризик розвитку життєзагрозливих шлуночкових аритмій, виявляли у 25,9 % випадків. Через 6 місяців спостереження за наявністю ВК в МШП частота виявлення ШЕ та пароксизмів НШТ була також значно вищою порівняно з іншою локалізацією ураження і становила 20,0 та 13,3 % відповідно. За допомогою кореляційного аналізу було виявлено асоціативний зв'язок між наявністю ВК в МШП і наявністю частоті ШЕ та пароксизмів НШТ як у дебюті міокардиту – $r=0,73$ ($p<0,01$) і $r=0,66$ ($p<0,01$) відповідно, так і через 6 місяців спостереження – $r=0,65$ ($p<0,01$) і $r=0,59$ ($p<0,05$) відповідно. Згідно з результатами багатофакторного регресійного аналізу предикторами персистенції частоті ШЕ через 6 місяців були: ФВ ЛШ $\leq 30\%$; індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ ≥ 105 мл/м²; наявність запальних змін у $\geq 5,0$ сегментах ЛШ; наявність ВК в $\geq 4,0$ сегментах ЛШ та його наявність у МШП, визначені в 1-й місяць від дебюту захворювання. Предикторами персистенції пароксизмів НШТ через 6 місяців стали ті самі фактори, за винятком ФВ ЛШ, а згідно зі значенням β коефіцієнта ($\beta=1,302$; $p<0,001$) найбільш значущий внесок мала наявність ВК в МШП.

Висновки. У військовослужбовців із тяжким перебігом міокардиту наявність відстроченого контрастування в міжшлуночкової перегородці є додатковим чинником ризику персистенції частоті шлуночкової екстрасистолії та пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії протягом 6 місяців, тоді як наявність відстроченого контрастування в задній

Чернюк Сергій Володимирович, пров. наук. співр. відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-5437>
E-mail: cerniuk.sergey@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 1 серпня 2024 р.

Cherniuk Serhii, leading researcher of the Department of non-coronary heart diseases, rheumatology and therapy
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-5437>
E-mail: cerniuk.sergey@gmail.com

Received on 1.08.2024

і боковій стінках лівого шлуночка не має статистично значущого взаємозв'язку з наявністю порушень ритму і провідності. На основі багатофакторного регресійного аналізу у військовослужбовців із міокардитом встановлено предиктори персистенції частоті шлуночкової екстрасистолії та пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії.

Ключові слова: міокардит, військовослужбовці, предиктори, шлуночкові порушення ритму, відстрочене контрастування, магнітно-резонансна томографія серця

Останніми роками проблема міокардиту в Україні набуває все більшої актуальності, що, очевидно, пов'язано як із наслідками епідемії коронавірусної хвороби, так і з відсутністю адекватних заходів профілактики та впливом стресових факторів в умовах воєнного стану. Нині доведено, що найбільш вразливою категорією осіб, схильних до розвитку запального ураження серця, є чоловіки молодого та середнього віку, до яких здебільшого відносяться військовослужбовці [4, 6].

Однією з основних ознак, що характеризує несприятливий перебіг міокардиту, окрім прогресування серцевої недостатності (СН), є розвиток порушень серцевого ритму і провідності [5, 17, 21]. Саме ці ускладнення найчастіше є причиною розвитку серцево-судинних подій, зокрема раптової серцевої смерті (РСС), у хворих із міокардитом молодого працездатного віку, що безумовно є актуальним і для військовослужбовців [3, 18, 20]. Безсумнівно найважливішим питанням є верифікація міокардиту, і в останнє десятиліття спостерігається все більш активне впровадження магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця в клінічну практику як обов'язкового методу діагностики та клінічного моніторингу таких пацієнтів. Нині доведено не тільки високу діагностичну цінність МРТ, а й отримано переконливі дані щодо можливості прогнозування ураження серця у пацієнтів з міокардитом [7, 8, 10]. Наразі встановлено, що наявність відстроченого контрастування (ВК) на МРТ серця та ураження великої кількості сегментів асоціюється з несприятливим прогнозом у хворих з міокардитом внаслідок розвитку життєзагрозливих порушень серцевого ритму [11, 12, 19]. Саме тому дослідження спектра порушень ритму і провідності серця та їх взаємозв'язку із локалізацією запального/фібротичного ураження, а також кількістю сегментів лівого шлуночка (ЛШ), залучених у патологічний процес, є надалі актуальним для прогнозування перебігу міокардиту і розвитку ускладнень.

Мета роботи – вивчити особливості порушень серцевого ритму і провідності з різною локалізацією та поширеністю ураження міокарда у військовослужбовців із тяжким перебігом міокардиту на основі результатів 6-місячного спостереження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучені 46 військовослужбовців чоловічої статі з тяжким перебігом міокардиту зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ ($\leq 40\%$) віком у середньому ($35,1 \pm 2,4$) року, які в період з липня 2023 року до червня 2024 року з діагнозом гострого міокардиту (ГМ) проходили стаціонарне лікування у відділі некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України».

Всі пацієнти до початку проведення досліджень підписали інформовану згоду на обробку персональних даних згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються в закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування». Інформацію обробляли згідно з вимогами Закону України «Про захист персональних даних».

Діагноз міокардиту і тяжкий перебіг захворювання визначали на підставі Рекомендацій з діагностики та лікування міокардиту Всеукраїнської асоціації кардіологів України (ВАКУ) [2]. Пацієнти отримували рекомендовану сучасну терапію, що містила бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або інгібітори рецепторів ангіотензину/неприлізину, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, аміодарон як антиаритмічну терапію, а також діуретики і антикоагулянти за показаннями [3, 16]. Крім цього, всі пацієнти отримували імуносупресивну терапію глюкокортикоїдами згідно з алгоритмом ВАКУ [1]. Обстеження виконували в дебюті захворювання (в перший місяць від початку клінічних симптомів) та через 6 місяців спостереження.

Усім пацієнтам проводили добове моніторування ЕКГ на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A, оцінювали наявність частоті шлуночкової екстрасистолії (ШЕ), що класифікується як присутність $\geq 1,0$ ШЕ від загальної кількості нормальних шлуночкових комплексів за добу, наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ), пер-

систентної форми фібриляції передсердь (ФП), блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) [1]. Критерієм НШТ вважали наявність тахікардії з частотою скорочень серця > 100 за 1 хв у вигляді 3 або більше послідовних шлуночкових комплексів тривалістю до 30 секунд [1, 3].

МРТ серця з використанням контрастного препарату гадовісту виконували на апараті Toshiba Vantage titan HSR 1,5 Тесла (Японія). Оцінювали зображення серця в 3 режимах по короткій і довгій осях серця: до введення контрастного препарату (режим T2 Black blood FSat) для виявлення ділянки набряку в міокарді, протягом 3–5 хв після введення (T1 раннє контрастування) для виявлення гіперемії в зоні запального ураження та режимі T1 через 10–15 хв після введення контрастного розчину для оцінки наявності ВК з метою виявлення фібротичних/некротичних змін міокарда [9]. Окремо проводили підрахунок кількості сегментів ЛШ, в яких визначались запальні зміни (набряк і/або гіперемія) та фібротичні/некротичні зміни [7]. Також оцінювали топографію ураження міокарда з урахуванням залучення міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої та бокової стінок ЛШ. Вимірювання індексу кінцеводіастичного об'єму (ІКДО) ЛШ та обчислення ФВ ЛШ проводили за допомогою стандартизованої МРТ методики в період систоли та діастоли [9, 13]. Пацієнтів спостерігали протягом 6 місяців після встановлення діагнозу.

Статистичне опрацювання даних, що одержали, здійснили за допомогою програмного пакета Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office, США) та статистичної програми Statistica 10.0 Portable (Statsoft, США). Обраховували кількісні показники наведені як середнє значення та стандартна похибка середнього ($M \pm m$), для порівняння середніх показників у всіх групах використовували t-критерій Стьюдента. Для всіх видів аналізу критичний рівень статистичної значущості становив $p < 0,05$. Взаємозв'язок між перемінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу Пірсона. Граничні значення показників, що були предикторами наявності тих чи інших клінічних характеристик визначали на основі критерію Стьюдента за допомогою багатфакторного регресійного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У дебюті ГМ запальні зміни міокарда (набряк та гіперемія) виявлялись в середньому в $(5,86 \pm 0,51)$

сегмента ЛШ, а фібротичні/некротичні зміни – в $(3,77 \pm 0,32)$ сегмента ЛШ. Через 6 місяців суттєво зменшилась кількість сегментів міокарда із запальними змінами в середньому до $(3,72 \pm 0,33)$ сегмента ($p < 0,001$), натомість кількість сегментів ЛШ з ознаками фіброзу не зазнала статистично значущих змін і становила $(3,62 \pm 0,30)$ сегмента.

Величина ФВ ЛШ через 6 місяців зростає з $(35,2 \pm 2,5)$ до $(43,4 \pm 3,1)$ % ($p < 0,05$), а величина ІКДО ЛШ статистично значущо не змінилась і становила $(106,2 \pm 7,5)$ мл/м² в дебюті ГМ і $(94,8 \pm 6,8)$ мл/м² через 6 місяців спостереження.

Під час аналізу локалізації уражень ЛШ було встановлено, що сегменти із запальними змінами ЛШ в дебюті ГМ розподілялись практично рівномірно між боковою стінкою (у 69,6 % хворих), МШП (у 71,7 %) та задньою стінкою ЛШ (у 65,2 % пацієнтів); через 6 місяців розподіл запального ураження між боковою стінкою, МШП та задньою стінкою також не виявив переважання певної локалізації ураження і становив 52,2 %, 54,3 % та 47,8 % відповідно. Кількість сегментів із фібротичними/некротичними змінами у МШП, боковій та задній стінках ЛШ за весь період спостереження також була зіставною (табл. 1).

При зіставленні результатів МРТ серця із даними добового моніторингування ЕКГ були встановлені особливості, що мають не тільки діагностичне, але і суттєве прогностичне значення. Основною з них була чітка асоціація наявності частішої ШЕ та пароксизмів НШТ із локалізацією ВК в МШП – серед пацієнтів з ураженням МШП в дебюті ГМ більш ніж у третини (37,0 %) реєструвалась часта ШЕ, а пароксизми НШТ, які збільшують ризик розвитку життєзагрозливих шлуночкових аритмій, виявляли в 25,9 % випадків (див. табл. 1). Через 6 місяців спостереження хоча і було встановлено загальне зменшення частоти виявлення порушень ритму серця при будь-якій локалізації ураження, однак за наявності ВК в МШП частота виявлення ШЕ та пароксизмів НШТ була значно вищою в порівнянні з іншою локалізацією ураження і склала 20,0 та 13,3 % відповідно. Крім цього, локалізація ВК в МШП супроводжувалась більш частим розвитком блокади лівої ніжки пучка Гіса як в дебюті захворювання, так і її персистенцією через 6 місяців. Наявність персистентної форми ФП як у дебюті захворювання, так і через 6 місяців лікування не мала чітких зв'язків з локалізацією ВК (див. табл. 1).

За допомогою кореляційного аналізу було встановлено прямі кореляційні зв'язки між ІКДО ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання та наяв-

Таблиця 1

Частота і спектр порушень серцевого ритму і провідності у військовослужбовців з міокардитом з урахуванням локалізації відстроченого контрастування

Локалізація ураження	Наявність ВК % (кількість)	Часта ШЕ % (кількість)	НШТ % (кількість)	ФП % (кількість)	БЛНПГ % (кількість)
1-й місяць від початку клінічних симптомів міокардиту					
МШП	58,7 % (27)	37,0 % (10)	25,9 % (7)	11,1 % (3)	32,9 % (9)
Передня стінка	50,0 % (23)	13,0 % (3)	4,0 % (2)	8,9 % (2)	8,9 % (2)
Задня стінка	54,3 % (25)	8,0 % (2)	–	8,0 % (2)	12,0 % (3)
Через 6 місяців спостереження					
МШП	65,2 % (30)	20,0 % (6)	13,3 % (4)	6,6 % (2)	20,0 % (6)
Передня стінка	54,3 % (25)	4,0 % (1)	–	4,0 (1)	8,0 % (2)
Задня стінка	60,9 % (28)	3,6 % (1)	–	–	7,1 % (2)

ВК – відстрочене контрастування; ШЕ – шлуночкова екстрасистоля; НШТ – нестійка шлуночкова тахікардія; ФП – фібриляція передсердь; БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса; МШП – міжшлуночкова перегородка.

ністю частоті ШЕ і пароксизмів НШТ через 6 міс спостереження – $r=0,53$ ($p<0,05$) і $r=0,68$ ($p<0,01$) відповідно, а також із персистенцією блокади ЛНПГ – $r=0,48$ ($p<0,05$). Крім цього, було встановлено, що присутність ВК в ≥ 4 сегментах ЛШ в дебюті захворювання чітко асоціювалася із персистенцією частоті ШЕ і пароксизмів НШТ через 6 міс – $r=0,71$ ($p<0,01$) і $r=0,74$ ($p<0,01$) відповідно. Кореляційні зв'язки тієї ж направленості, хоча і меншої сили, було виявлено і при наявності запальних змін в ≥ 5 сегментах ЛШ в дебюті міокардиту стосовно їх асоціації з персистенцією пароксизмів НШТ та ФП через 6 місяців спостереження – $r=0,41$ ($p<0,05$) та $r=0,37$ ($p<0,05$) відповідно. Також було підтверджено описаний вище чіткий асоціативний зв'язок між наявністю ВК в МШП і присутністю частоті ШЕ та пароксизмів НШТ як в 1-й місяць ГМ – $r=0,73$ ($p<0,01$) і $r=0,66$ ($p<0,01$) відповідно, так і через 6 місяців спостереження – $r=0,65$ ($p<0,01$) і $r=0,59$ ($p<0,05$) відповідно.

На завершальному етапі дослідження з метою встановлення предикторів персистенції шлуночкових аритмій протягом 6 місяців у військовослужбовців із міокардитом було проведено багатофакторний регресійний аналіз. Для встановлення незалежних прогностичних факторів, що є предикторами персистенції частоті ШЕ та пароксизмів НШТ через 6 місяців, було створено дві багатофакторні регресійні моделі (табл. 2). Формула регресійної моделі була такою: $y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\dots+a_nx_n$, де y – вихідна функція моделі (наявність частоті ШЕ або пароксизмів НШТ через 6 місяців від дебюту

міокардиту), x_1, \dots, x_n – незалежні змінні (граничні значення факторів, визначені при ініціальному дослідженні в 1-й місяць від дебюту міокардиту), a_0, \dots, a_n – коефіцієнти моделі.

Згідно зі значеннями β коефіцієнтів предикторами персистенції частоті ШЕ через 6 місяців були: ФВ ЛШ ≤ 30 %; ІКДО ЛШ ≥ 105 мл/м²; наявність запальних змін у $\geq 5,0$ сегментах ЛШ; наявність ВК в $\geq 4,0$ сегментах ЛШ та його наявність у МШП, визначені в 1-й місяць від дебюту захворювання, при цьому останніх два фактори мали найбільший внесок. Предикторами персистенції пароксизмів НШТ через 6 місяців стали ті самі фактори, за винятком ФВ ЛШ, а згідно зі значеннями β коефіцієнта ($\beta=1,302$; $p<0,001$) найбільш значущий внесок мала наявність ВК в МШП.

Обговорення отриманих результатів слід розпочати з того, що МРТ серця у хворих з міокардитом вкотре продемонструвала високу діагностичну і прогностичну цінність щодо виявлення ранніх діагностичних ознак несприятливого перебігу захворювання. На сьогодні отримано дані, що наявність ВК асоціюється не тільки з несприятливим перебігом широкого спектра серцево-судинних захворювань, зокрема міокардиту та кардіоміопатій, а й з високим ризиком РСС [15, 21]. Основним механізмом, що лежить в основі виникнення РСС, є розвиток фатальних аритмій, насамперед стійкої шлуночкової тахікардії та ФП, що становлять до 85 % причин РСС [3, 14, 17]. Добре відомо, що саме часта ШЕ та пароксизми НШТ є типовими клінічними проявами, що можуть пере-

Таблиця 2

Параметри багатофакторних регресійних моделей, що характеризують залежність між показниками структурно-функціонального стану серця в дебюті міокардиту і наявністю шлуночкових аритмій через 6 місяців спостереження

Параметри моделі для наявності частої ШЕ через 6 місяців				
Фактори (показники в 1-й місяць)	β	S_{β}	α	P_{α}
ФВ ЛШ $\leq 30\%$	0,542	0,160	2,190	0,013
ІКДО ЛШ ≥ 105 мл/м ²	0,874	0,158	3,132	0,006
Запальні зміни в $\geq 5,0$ сегментах ЛШ	0,412	0,139	0,572	0,032
ВК в $\geq 4,0$ сегментах ЛШ	1,118	0,178	5,721	<0,001
Наявність ВК в МШП	0,918	0,161	3,412	0,003
Параметри моделі для наявності пароксизмів НШТ через 6 місяців				
ІКДО ЛШ ≥ 105 мл/м ²	0,731	0,152	2,711	0,009
Запальні зміни в $\geq 5,0$ сегментах ЛШ	0,456	0,128	0,603	0,028
ВК в $\geq 4,0$ сегментах ЛШ	0,954	0,154	3,305	<0,001
Наявність ВК в МШП	1,302	0,172	5,671	<0,001

ШЕ – шлуночкова екстрасистоія; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ІКДО ЛШ – індекс кінцеводіастичного об'єму лівого шлуночка; ВК – відстрочене контрастування; МШП – міжшлуночкова перегородка; НШТ – нестійка шлуночкова тахікардія.

дувати розвитку згаданих фатальних аритмій, тому їх виявлення і своєчасне усунення суттєво зменшує ризик РСС.

Дані про те, що знижена ФВ, дилатація ЛШ та наявність ВК асоціюються із несприятливим перебігом міокардиту були отримані в декількох зарубіжних дослідженнях, але стосувались здебільшого несприятливого прогнозу щодо прогресування СН [8, 11, 12]. Взаємозв'язок між розвитком і тривалою персистенцією шлуночкових аритмій і наявністю запальних змін міокарда описаний в публікаціях колективу італійських авторів [17, 18]. В нашому дослідженні такий взаємозв'язок було встановлено не тільки з наявністю запального ураження серця, а й з наявністю фібротичних/некротичних змін міокарда, причому наявність ВК в дебюті міокардиту була предиктором персистенції шлуночкових аритмій через 6 місяців. Слід відзначити, що отримані нами результати мають не тільки наукове, а й практичне значення: наявність ВК в МШП у хворих із ГМ є предиктором шлуночкових аритмій та асоціюється з блокадою ЛНПГ. Також було отримано дані щодо наявності кореляційного зв'язку між наявністю запальних змін в ≥ 5 сегментах ЛШ в дебюті міокардиту та персистенцією надшлуночкових аритмій, зокрема персистентної форми ФП, через 6 місяців спостереження, подібний асоціативний зв'язок підтверджується даними декількох закордонних досліджень у хворих з міокардитом

[17, 21]. Результати дослідження дають змогу оцінити ризики довготривалої персистенції шлуночкових та надшлуночкових порушень ритму у військовослужбовців із ГМ і своєчасно скоригувати тактику антиаритмічної терапії. На завершення слід зазначити, що питання взаємозв'язку між локалізацією ураження серця та наявністю порушень серцевого ритму у хворих з міокардитом на сьогодні є маловивченим і отримані нами дані щодо чіткої асоціації ураження МШП із персистенцією шлуночкових аритмій у військовослужбовців з ГМ не можна трактувати як певну особливість перебігу захворювання саме у цієї категорії пацієнтів. Перспективою подальших досліджень у хворих з міокардитом, зокрема військовослужбовців, окрім застосування сучасних методик візуалізації серця, має стати проведення багатоцентрових рандомізованих досліджень для отримання великого масиву даних, що дасть змогу вдосконалити діагностику та прогнозування клінічного перебігу міокардиту, а також своєчасно скоригувати тактику ведення хворого.

ВИСНОВКИ

1. За результатами магнітно-резонансної томографії серця у військовослужбовців із міокардитом було встановлено, що запальні зміни та відстрочене

контрастування як у 1-й місяць, так і через 6 місяців спостереження, були розподілені рівномірно між міжшлуночковою перегородкою, задньою та боковою стінками лівого шлуночка. Наявність відстроченого контрастування в міжшлуночковій перегородці як у дебюті захворювання, так і через 6 місяців спостереження асоціювалась із наявністю шлуночкових аритмій та блокади лівої ніжки пучка Гіса.

2. Наявність відстроченого контрастування в міжшлуночковій перегородці є додатковим чинником ризику персистенції частоті шлуночкової екстрасистолії та пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії протягом 6 місяців, водночас наявність відстроченого контрастування в задній і боковій стінках лівого шлуночка не мала статистично значущого взаємозв'язку з наявністю порушень ритму і провідності.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – О.Н., В.К.; збір матеріалу – Р.К., А.С.; створення бази даних – А.С., Р.К.; статистичний аналіз результатів – С.Ч., Р.К.; написання статті – О.Н., С.Ч., О.Ф., А.С.; редагування статті – О.Н., В.К., О.Ф., С.Ч.

Література

1. Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychov OS. Sertsevodynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnostryky ta likuvannia. 6-te vydania. Kyiv: Chetverta khvyliia, 2023. 384 s. ISBN 978-966-529-358-3. Ukrainian.
2. Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kirichenko RM. Diagnosis and Treatment of Myocarditis. Ukr J Cardiol. Sept. 2021;28(3):67-88. Ukrainian. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>.
3. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. Circulation. 2018; 138:e272-e391. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000549>.
4. 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. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
5. Brociek E, Tymieńska A, Giordani AS, Caforio AL, Wojnicz R, Grabowski M, Ozierański K. Myocarditis: Etiology, Pathogenesis, and Their Implications in Clinical Practice. Biology. 2023; 12:874. <https://doi.org/10.3390/biology12060874>.
6. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seegewiss 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):2636-2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>.
7. 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>.
8. 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 characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. JACC. 2017; 70(16):1964-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.050>.
9. 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/10.1161/CIR.0b013e3181d44a8f>.
10. 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>.
 11. Jiang L, Zuo H, Liu J, Wang J, Zhang K, Zhang C, Peng X, Liu Y, Wang D, Li H, Wang H. The pattern of late gadolinium enhancement by cardiac MRI in fulminant myocarditis and its prognostic implication: A two-year follow-up study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023; 10:1144469. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1144469>.
 12. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7(2):250-258. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001144>.
 13. 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>.
 14. Lynge TH, Nielsen TS, Gregers Winkel B, Tfelt-Hansen J, Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Forensic Sciences Research*. 2019; 4:247-256. <https://doi.org/10.1080/20961790.2019.159535>.
 15. Mahrholdt H, Greulich S. Prognosis in myocarditis: better late than (n) ever! *Journal of the American College of Cardiology*, 2017; 70(16):1988-1990. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.062>.
 16. 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 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. *European Heart Journal*. 2021; 42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
 17. Peretto G, Sala S, Rizzo S, De Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S, Benedetti G, Palmisano A, Esposito A, Tresoldi M, Thiene G, Basso C, Della Bella P. Arrhythmias in myocarditis: state of the art. *Heart rhythm*. 2019; 16(5):793-801. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.024>.
 18. Peretto G, Sala S, Rizzo S, Palmisano A, Esposito A, De Cobelli F, Campochiaro C, De Luca G, Foppoli L, Dagna L, Thiene G, Basso C, Della Bella P. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020; 75(9):1046-1057. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.036>.
 19. Polte CL, Bobbio E, Bollano E, Bergh N, Polte C, Himmelman J, Lagerstrand KM, Gao SA. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. *Diagnostics*, 2022; 12:399. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020399>.
 20. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Coforino 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):169-193. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>.
 21. Younis A, Matetzky S, Mulla W, Masalha E, Afel Y, Chernomordik F, Fardman A, Goitein O, Ben-Zekry S, Peled Y, Grupper A, Beigel R. Epidemiology characteristics and outcome of patients with clinically diagnosed acute myocarditis. *American Journal of Medicine*. 2020; 133:492-499. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.015>.

Determination of persistent heart rhythm disorders predictors in military combatants with severe myocarditis

E.G. Nesukay, V.M. Kovalenko, S.V. Cherniuk, O.I. Frolov, R.M. Kirichenko, A.B. Slyvna

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

The aim – to study heart rhythm and conduction disturbances in different localization and distribution of myocardial lesions in combatants with severe myocarditis based on the results of a 6-month follow-up.

Materials and methods. 46 male military personnel with a severe course of acute myocarditis (AM) with a reduced ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) ($\leq 40\%$) with an average age of (35,1 \pm 2,4) years were examined. Examinations were carried out in the 1st month after the onset of symptoms of myocarditis and after 6 months of observation. The diagnosis of myocarditis and the severe course of the disease were established on the basis of the Recommendations for the diagnosis and treatment of myocarditis of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine. All patients underwent for 24-hour ECG monitoring with analysis of the frequency and spectrum of rhythm and conduction disturbances and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging with contrast analysis of the topography of the lesion and counting the number of LV segments affected by inflammatory changes and LV segments with the presence of late gadolinium enhancement (LGE).

Results and discussion. When comparing the results of heart MRI with the data of daily ECG monitoring, a clear association of the presence of frequent ventricular extrasystoles (VE) and paroxysms of non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) with the localization of LGE in the interventricular septum (IS) was established – among patients with LGE lesions at the onset of AM more than in a third (37.0 %) had frequent VE, and NSVT paroxysms, which increase the risk of developing life-threatening ventricular arrhythmias, were detected in 25,9 % of cases. After 6 months of observation in the presence of LGE in the IS, the frequency of detection of frequent VE and NSVT paroxysms was also significantly higher compared to other localization of the lesion and amounted to 20,0 and 13,3 %, respectively. With the help of correlation analysis, an associative relationship was revealed between the presence of LGE in the IS and the presence of frequent VE and NSVT paroxysms in the debut of myocarditis – $r=0.73$ ($p<0.01$) and $r=0.66$ ($p<0,01$) respectively, and also after 6 months of observation – $r=0.65$ ($p<0.01$) and $r=0.59$ ($p<0.05$), respectively. According to the results of the multivariate regression analysis, predictors of frequent VE persistence after 6 months were: LVEF ≤ 30 %; LV end-diastolic volume index ≥ 105 ml/m²; presence of inflammatory changes in ≥ 5.0 LV segments; presence of LGE in ≥ 4.0 LV segments and its presence in the IS, determined in the 1st month from the onset of the disease. The predictors NSVT paroxysms persistence after 6 months were the same factors with the exception of LV EF, and, according to the value of the β coefficient ($\beta=1.302$; $p<0.001$), the most significant contribution was the presence of LGE in the IS.

Conclusions. In combatants with severe myocarditis, the presence of late gadolinium enhancement in the interventricular septum is an additional risk factor for the persistence of frequent ventricular extrasystoles and paroxysms of non-sustained ventricular tachycardia during 6 months, while the presence of late gadolinium enhancement in the posterior and lateral walls of the left ventricle has no reliable relationship with the presence of rhythm and conduction disorders. On the basis of multivariate regression analysis, predictors of frequent ventricular extrasystoles and paroxysms of non-sustained ventricular tachycardia persistence were established in combatants with myocarditis.

Key words: myocarditis, combatants, predictors, ventricular arrhythmias, late gadolinium enhancement, cardiac magnetic resonance.

УДК 616.131-005.6

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.6167>

Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії

В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, Н.Є. Міщук, М.В. Курінна, Л.В. Харченко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Мета роботи – розробити та перевірити шкалу додаткового ризику ранньої смерті в пацієнтів із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).

Матеріали і методи. На I етапі дослідження було розроблено формулу додаткової стратифікації ризику ранньої смерті хворих із високим ризиком ТЕЛА. За допомогою ROC-аналізу встановлено, що чутливість отриманої прогностичної формули становить 64,0 %; специфічність – 92,1 %. На основі формули було запропоновано шкалу SBAFS (S – сатурація, B – біфуркація, A – артеріальна гіпотензія, F – фракція викиду, S – жіноча стать).

Надалі для перевірки запропонованої шкали та формули II етап дослідження був проведений на багатоцентровій когорті (8 центрів України, які надавали інформацію щодо пацієнтів із високим ризиком ТЕЛА, госпіталізованих за період з 01.2023 до 12.2023 року). На цьому етапі було залучено 75 пацієнтів із високим ризиком ТЕЛА, середній вік становив $(60,60 \pm 13,40)$ року, чоловіків було 38 (50,7 %), жінок – 37 (49,3 %). I групу становили 65 (80 %) пацієнтів, які були виписані зі стаціонару з поліпшенням, II групу – 15 (20 %) хворих, які померли під час госпіталізації з приводу гострого епізоду ТЕЛА. Проаналізовано клініко-анамнестичні, лабораторно-інструментальні показники, проведено статистичний аналіз даних.

Результати та обговорення. Встановлено, що у II групі статистично значущо більшими, ніж у I групі, були не тільки середнє значення показника Y: відповідно $(0,785 \pm 0,250)$ та $(0,306 \pm 0,330)$, $p=0,00002$, але і частка пацієнтів зі значенням показника $Y > 0,5$: 13 (86,7 %) та 16 (26,7 %) відповідно, $p=0,00001$. З метою перевірки чутливості та специфічності формули ми провели ROC-аналіз II етапу нашого дослідження: чутливість отриманої прогностичної формули становить 93,3 %; специфічність 74,6 %, що підтверджує результати I етапу. Під час перевірки запропонованої нами шкали SBAFS також встановлено, що у хворих II групи середній бал за шкалою становив $(2,53 \pm 0,83)$ та був вищим, ніж у I групі – $(1,57 \pm 0,96)$, $p=0,0006$.

Висновки. Основними чинниками, пов'язаними з ризиком госпітальної смерті у хворих із високим ризиком ТЕЛА, є зниження сатурації кисню, локалізація тромбу в біфуркації легеневих артерій за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневих артерій, артеріальна гіпотензія, жіноча стать та зниження фракції викиду лівого шлуночка за даними ехокардіографії. Запропонована раніше шкала ризику SBAFS підтвердила своє значення під час перевірки із залученням кардіологів України з 8 регіонів – чутливість 93 %, специфічність 75 %. Було підтверджено, що можна використовувати спрощену оцінку ризику ранньої смерті хворих із високим ризиком ТЕЛА за сумою балів, оскільки цей показник у померлих був статистично значущо вищим – відповідно 2,5 і 1,6 ($p=0,0006$).

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії високого ризику, додатковий ризик, формула стратифікації ризику госпітальної смертності.

Целуйко Віра Йосипівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
ORCID ID: 0009-0006-0278-4832
E-mail: viratseluyko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 3 липня 2024 р.

Tseluyko Vira, MD, PhD, Prof., Head of the Department of cardiology, laboratory and functional diagnostics, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine
ORCID ID: 0009-0006-0278-4832
E mail: viratseluyko@ukr.net

Received on 03.07.2024

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є однією з найактуальніших проблем сучасної кардіології, що пов'язано з високою поширеністю та несприятливим прогнозом як в госпітальний, так і відтермінований періоди [1, 2, 10]. Велика кількість факторів ризику, наявність супутньої патології сприяють значній варіабельності як перебігу, так і наслідків ТЕЛА [3, 6]. З огляду на це сучасні рекомендації пропонують проводити стратифікацію ризику ТЕЛА з урахуванням передбачуваної ранньої смерті [1, 6]. При цьому високий ризик ТЕЛА, з найвищим ризиком тридцятиденної смерті, що прогнозується, визначають не тільки розмір чи локалізація тромбу, а насамперед гемодинамічні наслідки, які спостерігаються у хворого та пов'язані з додатковими чинниками, зокрема порушеннями мікроциркуляції, вазоспазмом, набряком, запаленням тощо [12]. На сьогодні до високого ризику несприятливого перебігу відносять хворих на ТЕЛА з гемодинамічною нестабільністю, критеріями якої є зупинка серця з необхідністю проведення серцево-легеневої реанімації, або наявність обструктивного шоку, або гіпотензія тривалістю понад 15 хв зі зниженням систолічного артеріального тиску (САТ) менше ніж 90 мм рт. ст., або падіння САТ на 40 мм рт. ст. від вихідного рівня без явних причин [1]. Згідно з даними літератури летальність серед пацієнтів із високим ризиком становить 25,4–70 % [10, 11]. Наразі залишається недостатньо вивченим питання щодо додаткових клініко-інструментальних чинників, які можуть бути пов'язані зі смертю в стаціонарі хворих із високим ризиком ТЕЛА.

Мета дослідження – розробити та перевірити шкалу додаткового ризику ранньої смерті у пацієнтів із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На I етапі нашого дослідження було проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 113 пацієнтів із високим ризиком ТЕЛА, які були послідовно госпіталізовані до КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради за період з 1 січня 2017 року до 1 січня 2023 року. Верифікація діагнозу ТЕЛА була проведена за результатами мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії (МСКТ-ангіографії) легеневих артерій (ЛА) та/або за даними автопсії, а оцінка ризику була проведена відповідно до

Європейських рекомендацій з лікування хворих на ТЕЛА (2019) [1].

За перебігом захворювання хворих із високим ризиком ТЕЛА було поділено на 2 групи: I група – 63 (55,8 %) пацієнти, у яких відбулося покращення та яких було виписано зі стаціонару, II група – 50 (44,2 %) пацієнтів, які померли в період з 1-ї до 14-ї доби стаціонарного лікування.

За результатами уні- та мультиваріантного лог-регресійного аналізу встановлено статистично значущу та незалежну асоціацію між показником госпітальної летальності у хворих із високим ризиком ТЕЛА та наявністю тромбу в місці біфуркації ЛА ($p=0,015$), жіночою статтю ($p=0,0048$), зворотну незалежну асоціацію цього показника з рівнем САТ ($p=0,0008$), насиченням крові киснем (SpO_2) ($p=0,0014$) та фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) ($p=0,01$). З метою визначення граничного рівня змінних показників, пов'язаного з ризиком смерті, було проведено ROC-аналіз, результати якого свідчать що, критичними є SpO_2 менше ніж 78 %, (чутливість – 54,0 %, специфічність – 87,3 %, $p<0,0001$), артеріальна гіпотензія за рівнем САТ – нижче 80 мм рт. ст. (чутливість – 84,0 %, специфічність – 54,7 %, $p<0,0001$), ФВ ЛШ за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) – менше ніж 52 % (чутливість – 66,0 %, специфічність – 82,5 %, $p<0,0001$).

Надалі на підставі отриманих результатів було розроблено формулу додаткової стратифікації ризику ранньої смерті у хворих із високим ризиком ТЕЛА:

$$Y = (\exp(17,47 - 0,11 \times SpO_2 + 1,58 \times \text{локалізація тромбу у біфуркації ЛА} - 0,09 \times \text{САТ} + 1,66 \times \text{стать} - 0,08 \times \text{ФВ ЛШ})) / (1 + \exp(17,47 - 0,11 \times SpO_2 + 1,58 \times \text{локалізація тромбу у біфуркації ЛА} - 0,09 \times \text{САТ} + 1,66 \times \text{стать} - 0,08 \times \text{ФВ ЛШ})).$$

Розрахунок індивідуального прогнозу у хворих із високим ризиком ТЕЛА показав, що додатковий ризик ранньої смерті вищий, якщо значення $Y > 0,5$, та не збільшується при значенні $Y < 0,5$.

За допомогою ROC-аналізу встановлено, що чутливість отриманої прогностичної формули становить 64,0 %; специфічність 92,1 % (площа під ROC-кривою 0,7861; 95 % ДІ 0,784–0,93, $p<0,0001$).

На підставі опрацювання та перевірки формули було запропоновано шкалу SBAFS (S – сатурація, B – біфуркація, A – артеріальна гіпотензія, F – фракція викиду, S – жіноча стать) для розрахунку додаткового ризику госпітальної смерті у хворих із високим ризиком ТЕЛА (табл. 1). Результати I етапу нашого дослідження були опубліковані в серії робіт [8].

Таблиця 1

Шкала для визначення додаткового ризику смерті у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії (SBAFS)

Показник	Бали
SpO ₂ < 78 %	1
Локалізація тромбу в місці біфуркації ЛА (1 – є, 0 – немає)	0 або 1
CAT < 80 мм рт. ст.	1
Стать (1 – жіноча, 0 – чоловіча)	0 або 1
ФВ ЛШ < 52 %	1

Якщо сума балів становить понад ≥ 2 , хворий із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії має високий додатковий ризик госпітальної смерті. SpO₂ – насичення крові киснем.

Оскільки будь-яка теорія, шкала чи формула потребують ретельної перевірки, ми спланували II етап дослідження, який був проведений у багаточисельній когорті (8 додаткових центрів із Києва, Сум, Кременчука, Полтави, Миколаєва, Дніпра та Харкова). Центри надавали інформацію щодо пацієнтів із високим ризиком ТЕЛА, які перебували на лікуванні у період з 01.2023 до 12.2023 рік.

Загалом на II етапі роботи було залучено 75 пацієнтів із високим ризиком ТЕЛА, середній вік яких становив (60,60 \pm 13,40) року, чоловіків було 38 (50,7 %), жінок – 37 (49,3 %). I групу становили 65 (80 %) пацієнтів, які були виписані зі стаціонару з поліпшенням стану, II групу – 15 (20 %) хворих, які померли під час госпіталізації з приводу гострого епізоду ТЕЛА (табл. 2). При аналізі даних, які були отримані на II етапі дослідження, встановлено, що частка пацієнтів на ТЕЛА високого ризику, які померли у стаціонарі була нижчою, ніж відповідний показник на I етапі, що може бути пояснене особливостями вибірки, в тому числі локальними особливостями логістики щодо надання допомоги при ТЕЛА.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика пацієнтів із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії залежно від прогнозу (II етап дослідження)

Показник	Всі хворі з високим ризиком ТЕЛА (n=75)	I група (n=60)	II група (n=15)	M-U, p
Вік (M \pm σ), роки	60,60 \pm 13,40	59,67 \pm 13,61	64,44 \pm 12,64	0,162
Чоловіча стать, n (%)	38 (50,7)	31 (51,7)	7 (46,7)	0,954
Жіноча стать, n (%)	37 (49,3)	29 (48,3)	8 (53,3)	

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. Оскільки при попередньому аналізі кількісних ознак відхилень від нормального розподілу не виявлено, вони представлені у вигляді середнє \pm стандартне відхилення (M \pm σ), для порівняння середніх двох вибірок використовували Mann – Whitney U-test. Відмінності вважали статистично значущими при p<0,05. Використовували уні- та мультіваріантний лог-регресійний аналіз для визначення показників, що є предикторами комбінованої клінічної кінцевої точки. Оцінювали β -коефіцієнт, стандартну помилку, відношення шансів (ВШ), 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для кожного фактора. Дискримінацію оцінювали за площею під кривою приймально-робочої характеристики (AUC).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі інформації, яку нам надавали 8 центрів України, що лікують хворих із високим ризиком ТЕЛА, ми оцінювали саме ті показники, які введені в запропоновану нами шкалу SBAFS (табл. 3).

Як і на I етапі нашого дослідження, на II етапі серед померлих із високим ризиком ТЕЛА (II група) статистично значущо нижчими ніж у I групі були середні значення показників САТ, ФВ ЛШ за даними ЕхоКГ та SpO₂. У II групі статистично значущо більшою ніж у I групі була частка пацієнтів із SpO₂ < 78 %.

При перевірці виведеної нами на I етапі дослідження формули встановлено, що у II групі статистично значущо вищим ніж у I групі було не тільки середнє значення показника Y: відповідно (0,785 \pm 0,250) та (0,306 \pm 0,330), p=0,00002, але і частка пацієнтів зі значенням показника Y>0,5: 13 (86,7 %) та 16 (26,7 %) відповідно, p=0,00001, що

Таблиця 3

Показники шкали SBAFS у пацієнтів із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії залежно від прогнозу (II етап дослідження)

Показник	Всі хворі з високим ризиком ТЕЛА (n=75)	I група (n=60)	II група (n=15)	M-U, p
Жіноча стать, n (%)	37 (49,3)	29 (48,3)	8 (53,3)	0,954
SpO ₂ , (M±σ) %	82,92±9,73	85,02±7,18	74,21±13,75	0,003
SpO ₂ < 78 %, n (%)	15 (20)	8 (13,3)	7 (46,7)	0,01
CAT (M±σ), мм рт. ст.	86,83±20,58	89,53±18,77	76,00±24,44	0,011
CAT < 80 мм рт. ст., n (%)	18 (24,0)	12 (20,0)	6 (40,0)	0,199
ФВ ЛШ за даними ЕхоКГ, (M±σ) %	54,27±11,02	56,24±9,71	43,73±12,08	0,002
ФВ ЛШ < 52 % за даними ЕхоКГ, n (%)	22 (29,3)	15 (25,0)	7 (46,7)	0,183
Тромб у біфуркації ЛА за даними МСКТ-ангіографії, n (%)	17 (22,7)	14 (23,3)	3 (20,0)	0,543
Середнє значення Y за формулою	0,401±0,369	0,306±0,330	0,785±0,250	0,00002
Y > 0,5, n (%)	29 (38,7)	16 (26,7)	13 (86,7)	0,00001
Кількість балів за шкалою SBAFS				
0	5 (6,7)	5 (8,3)	0	0,316
1	28 (37,3)	28 (46,7)	0	0,0003
2	27 (36,0)	18 (30,0)	9 (60,0)	0,088
3	11 (14,7)	6 (10,0)	5 (33,3)	0,037
4	3 (4,0)	3 (5,0)	0	0,507
5	1 (1,3)	0	1 (6,7)	0,200
Середній бал за шкалою	1,76±1,01	1,57±0,96	2,53±0,83	0,0006

підтверджує наявність у пацієнтів II групи додаткового ризику ранньої смерті.

З метою перевірки чутливості та специфічності запропонованої формули ми провели ROC-аналіз на II етапі нашого дослідження. Встановлено, що під час перевірки у багатоцентровій когорті чутливість отриманої прогностичної формули становить 93,3 %; специфічність 74,6 %, (площа під ROC-кривою 0,803; 95 % ДІ 0,690–0,889, $p < 0,001$). Отже, при перевірці формули на II етапі дослідження чутливість і специфічність не тільки відтворюються порівняно з I етапом нашого дослідження, а навіть перевершують попередні результати. Окрім цього, чутливість і специфічність таких показників, як САТ, ФВ ЛШ за даними ЕхоКГ та SpO₂ за даними ROC-аналізу, який був проведений на I та II етапах дослідження, є статистично значущими та зіставними (рисунки).

При перевірці запропонованої шкали SBAFS також встановлено, що у хворих II групи середній бал за шкалою становив (відповідно 2,53±0,83 і 2,53±0,83) та був статистично значущо вищим ніж у I групі: (1,57±0,96), $p = 0,0006$. У II групі також статистично значущо більшою була частка пацієнтів, у яких кількість балів за шкалою SBAFS була більше ніж 3.

Отримані в нашому дослідженні дані щодо асоціації певних рівнів SpO₂, САТ та біфуркаційної локалізації тромбу за даними МСКТ-ангіографії ЛА з госпітальною летальністю в пацієнтів із високим ризиком ТЕЛА багатоцентрової когорти України є логічними, оскільки вони безпосередньо патогенетично пов'язані з гемодинамічним перевантаженням правого шлуночка, використовуються також у різних шкалах прогнозування ризику смерті хворих на гостру ТЕЛА та узгоджуються з результатами інших досліджень [3, 5, 13].

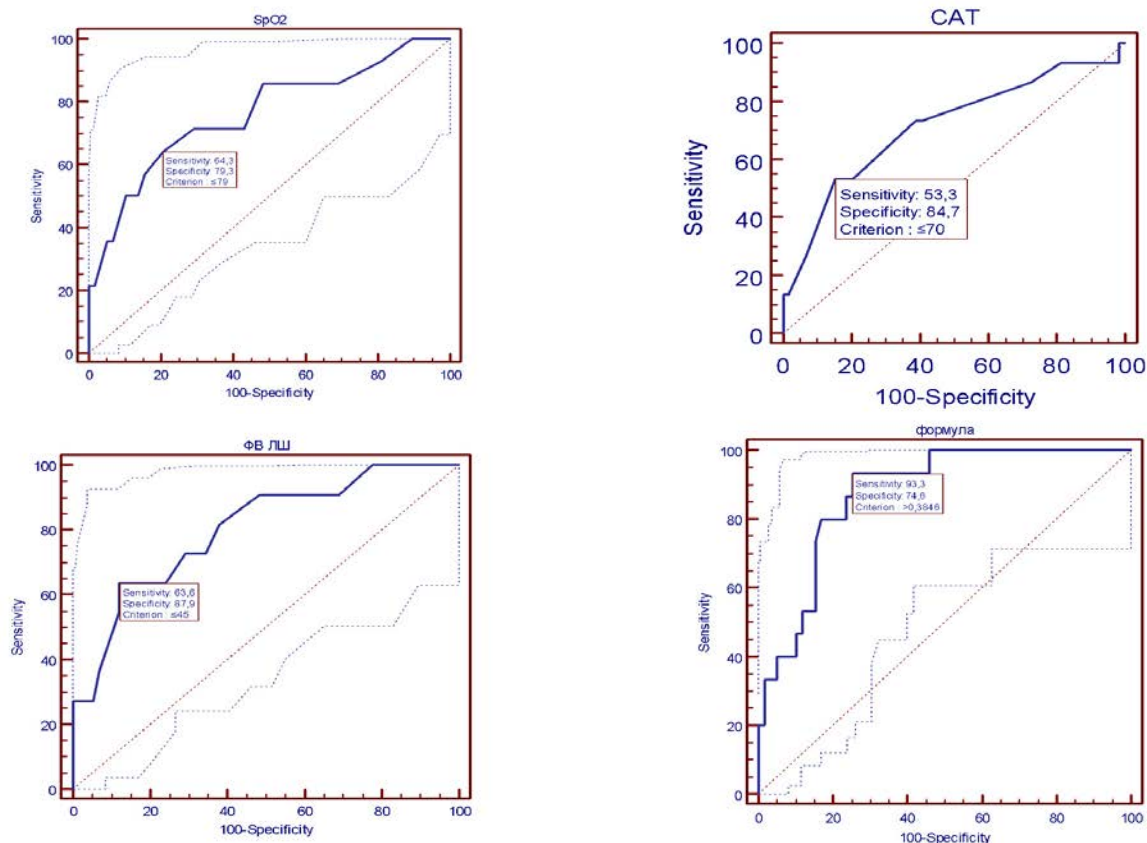


Рисунок. ROC-крива щодо перевірки прогностичної формули логістичної регресії для визначення вірогідного (позитивного або негативного) додаткового прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії (II етап дослідження).

Щодо жіночої статті, то в наших попередніх дослідженнях, а також в інших наукових роботах, вона не є фактором додаткового ризику у хворих із невисоким ризиком ТЕЛА [7, 14]. Тоді як при високому ризику ТЕЛА жіноча стать вірогідно може бути додатковим чинником несприятливого короткотермінового прогнозу, що потребує подальшого вивчення. Так, при аналізі реєстрів було доведено, що у жінок частіше, ніж у чоловіків, трапляється ТЕЛА високого ризику (14,6 % та 9,2 % відповідно; $p=0,0002$) [4]. Імовірним поясненням цих даних можуть бути як статеві відмінності факторів ризику венозного тромбоемболізму, так і анатомічні особливості побудови серцево-судинної та респіраторної систем, що призводять до більш потужної декомпенсації правого шлуночка у жінок при ТЕЛА [15, 16].

Отже, результати етапів дослідження дають змогу стверджувати, що, окрім знаних чинників, які асоціюються з несприятливим 30-денним прогнозом у хворих із високим ризиком ТЕЛА, додатковими факторами, які впливають на госпітальну летальність у цих хворих, є зниження сатурації

кисню крові менше ніж 78 %, зниження САТ менше ніж 80 мм рт. ст., зниження ФВ ЛШ менше ніж 52 % за даними ЕхоКГ, наявність біфуркаційної локалізації тромбу за даними МСКТ-ангіографії ЛА, а також приналежність пацієнта до жіночої статі. Розроблена формула та шкала SBAFS можуть бути запропоновані щодо визначення додаткового ризику смерті у хворих із високим ризиком ТЕЛА, які є мешканцями України.

ВИСНОВКИ

1. Основними чинниками, пов'язаними з ризиком госпітальної смерті, у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії є зниження сатурації кисню, локалізація тромбу в місці біфуркації легеневих артерій за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії, артеріальна гіпотензія, жіноча стать та зниження фракції викиду лівого шлуночка за даними ехокардіографії.

2. Запропонована раніше шкала ризику SBAFS підтвердила своє значення під час перевірки із

залученням кардіологів України з 8 регіонів – чутливість 93 %, специфічність 75 %.

3. Підтверджено, що можна використовувати спрощену оцінку ризику ранньої смерті хворих із

високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії за сумою балів, оскільки цей показник у померлих був статистично значущо вищим – відповідно 2,5 і 1,6 ($p=0,0006$).

Автори висловлюють подяку лікарям, які брали участь у проведенні дослідження: професору Коваль Олені Акиндиївні (Дніпро), професору Пархоменку Олександрю Миколайовичу (Київ), професору Ягенському Андрію Володимировичу (Луцьк), доктору мед. наук Лутаю Ярославу Михайловичу (Київ), Холодію Петру Андрійовичу (Кременчук), Жуковій Юлії Борисівні (Миколаїв), Ворошилової Тетяні Анатоліївні (Полтава), Курячій Дар'ї Юріївні (Полтава), Цаплі Вікторії Валентинівні (Суми), Прасол Інні Михайлівні (Харків)

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея, план дослідження, редагування статті, формулювання висновків – В.Ц.; статистичне опрацювання матеріалу – Л.Я.; написання статті – Л.Я., Н.М., М.К., Л.Х.; збір матеріалу – М.К., Л.Х.

Література

- 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, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society: The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
- Martin KA, Molsberry R, Cuttica MJ, Desai KR, Schimmel DR, Khan SS. Time Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates in the United States, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016784. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016784>.
- Tak T, Karturi S, Sharma U, Eckstein L, Poterucha JT, Sandoval Y. Acute Pulmonary Embolism: Contemporary Approach to Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Int J Angiol.* 2019 Jun;28(2):100-11. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692636>.
- Tanabe Y, Yamamoto T, Murata T, Mabuchi K, Hara N, Mizuno A, Nozato T, Hisatake S, Obayashi T, Takayama M, Nagao K. Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol.* 2018 Sep 15;122(6):1079-84. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.042>.
- Theroux CD, Aliotta JM, Mullin CJ. High-Risk Pulmonary Embolism: Current Evidence-Based Practices. *R I Med J.* 2019 Dec 2;102(10):43-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31795534/>
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29:2276-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>.
- 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).
- Wüstner M, Radzina M, Calliada F, Cantisani V, Havre RF, Jenderka KV, Kabaalioglu A, Kocian M, Kollmann C, Künzel J, Lim A, Maconi G, Mitkov V, Popescu A, Saftoiu A, Sidhu PS, Jenssen C. Professional Standards in Medical Ultrasound – EFSUMB Position Paper (Long Version) – General Aspects. *Ultraschall Med.* 2022 Oct;43(5):e36-e48. <https://doi.org/10.1055/a-1857-4435>.
- Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):522-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz236>.
- 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>.
- 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31795534/>
- Surov A, Akritidou M, Bach AG, Bailis N, Lerche M, Meyer HJ, Pech M, Wienke A. A New Index for the Prediction of 30-Day Mortality in Patients With Pulmonary Embolism: The Pulmonary Embolism Mortality Score (PEMS). *Angiology.* 2021 Sep;72(8):787-93. <https://doi.org/10.1177/0003319721993346>.
- Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):404-12. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.404>.
- Jiménez D, Bick B, Rodríguez C, Muriel A, Ballaz A, Soler J, Schellong S, Gil-Díaz A, Skridem A, Riera-Mestren A, Monreal M, the RIETE Investigators. Identification of Low-

- risk Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Sep 2023*;59(9):575-80. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.06.010>.
15. Nordstrom SM, Weiss EJ. Sex differences in thrombosis. *Expert Rev. Hematol.* 2008;1:3–8. <https://doi.org/10.1586/17474086.1.1.3>.
16. Bajko Z, Motataianu A, Stoian A, Barcutean L, Andone S, Maier S, Drăghici IA, Cioban A, Balasa R. Gender Differences in Risk Factor Profile and Clinical Characteristics in 89 Consecutive Cases of Cerebral Venous Thrombosis. *J Clin Med.* 2021 Mar 30;10(7):1382. <https://doi.org/10.3390/jcm10071382>.

Optimizing the risk stratification of an unfavorable near-term prognosis in patients with a high risk of pulmonary embolism

V.I. Tseluyko, L.M. Yakovleva, N.E. Mishchuk, M.V. Kurinna, L.V. Kharchenko

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

The aim – to develop and validate a scale for the additional risk of early death in patients with high-risk pulmonary embolism.

Materials and methods. At the 1st stage of the study, a formula for additional stratification of the risk of early death of high-risk PE patients was developed. With the help of ROC analysis, it was established that the sensitivity of the received prognostic formula is 64.0 %; specificity 92.1 %. Based on the formula, we proposed the SBAFS scale (S – saturation, B – bifurcation, A – arterial hypotension, F – ejection fraction, S – female gender). To further verify the proposed scale and formula, the II stage of the study was conducted on a multicenter cohort (8 centers in Ukraine that provided information on high-risk PE patients who were hospitalized for the period from 01.01.2023 to 12.2023). At this stage, 75 high-risk PE patients were included, the average age was (60.60±13.40) years, among them there were 38 (50.7 %) men, 37 (49.3 %) women. The first group consisted of 65 (80 %) patients who were discharged from the hospital with improvement, and the second group – 15 (20 %) patients died during hospitalization due to an acute episode of PE. Clinical and anamnestic, laboratory and instrumental indicators were analyzed, statistical analysis was performed data.

Results and discussion. It was established that in the II subgroup of patients with high-risk PE, not only the average value of the Y indicator was significantly higher than in the I subgroup: (0.785±0.250) and (0.306±0.330), p=0.00002, but also the proportion of patients with indicator Y>0.5: 13 (86.7 %) and 16 (26.7 %), respectively, p=0.00001. In order to check the sensitivity and specificity of the formula, we performed a ROC analysis for the II stage of our research: the sensitivity of the prognostic formula we obtained is 93.3 %; specificity of 74.6 %, which confirms the result of the 1st stage. When checking the SBAFS scale recommended by us, it was also established that the average score on the scale was (2.53±0.83) in patients of the II group and was higher than in the I group: (1.57±0.96), p=0.0006.

Conclusions. The main factors associated with the risk of in-hospital death in high-risk PE patients are a decrease in oxygen saturation, thrombus localization in the LA bifurcation according to MSCT-angiography, arterial hypotension, female sex, and a decrease in the left gastric ejection fraction according to Echo-CG. The previously proposed SBAFS risk scale confirmed its value when tested with the participation of cardiologists from 8 regions of Ukraine – sensitivity 93 %, specificity – 75 %. The possibility of using a simplified assessment of the risk of early death in patients with PE with a high total score was confirmed, as this indicator was significantly higher in the deceased – 2.5 against 1.6 (p=0.0006).

Key words: high-risk pulmonary embolism; additional risk; risk stratification formula for in-hospital death.

УДК 616.1-08:616.1
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.6877>

Ведення пацієнтів із легеневою гіпертензією в умовах воєнного стану: реалії та проблеми

Г.Д. Радченко¹, О.О. Торбас¹, Ю.А. Боцюк¹, О.Л. Рековець¹,
С.О. Прогонов¹, Ю.М. Сіренко²

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

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

Будь-які військові дії на території країни можуть значно вплинути на якість надання медичної допомоги, а особливо, пацієнтам з рідкісними хворобами, які потребують дороговартісного лікування. В статті проаналізовано роботу спеціалізованого центру легеневої гіпертензії (ЛГ) за період воєнного вторгнення Росії в Україну та представлено результати амбулаторного опитування пацієнтів щодо проблем, які вони мали з доступом до медичної допомоги та забезпеченням ліків у період з 24.02.2022 до 01.07.2024.

Матеріали і методи. Проведено вибірку пацієнтів із діагнозом ЛГ за періоди: з 01.01.2018 до 30.04.2020 (n=328, передвоєнний та «передковідний» період) та з 22.02.2022 до 01.07.2024 (n=394, воєнний період). Вибірку проводили з електронної госпітальної бази даних та електронного реєстру пацієнтів, який ведеться у відділенні з 2014 року. За допомогою системи Google Form було створено опитувальник, який через сучасні способи комунікації (Viber, Facebook) розіслано для заповнення online пацієнтам, котрі перебувають на обліку (звертались за амбулаторною або стаціонарною допомогою) у відділенні або є підписниками соціальних мереж Української асоціації хворих на легеневу гіпертензію та/або Львівського міського благодійного фонду «Сестри Далілі». Отримано 220 відповідей.

Результати. Встановлено, що введення воєнного стану в країні суттєво не вплинуло на надання допомоги пацієнтам з різними формами ЛГ спеціалізованим центром. За «воєнний» період кількість пролікованих та виконаних процедур катетеризації правих відділів серця зросла порівняно з «довоєнним» періодом на 20 та 22 % відповідно. 65 % тих, хто виїжджав за кордон, скористалися допомогою спеціалізованого відділення для прямого направлення у центри ЛГ у Польщі для допомоги в діагностиці та лікуванні, зокрема хірургічної. Під час війни 41,7 % опитаних змінювали місце проживання, але лише у 17,9 % були перерви в прийомі препаратів для лікування ЛГ. Разом зі звичайними джерелами забезпечення пацієнтів ліками (гуманітарна допомога благодійних організацій пацієнтів, державна програма із забезпечення безплатними ліками), кожний п'ятий пацієнт «обмінювався» ліками з іншими пацієнтами. У 45 % пацієнтів, які відвідували закордонні центри ЛГ, раніше призначена в Україні терапія була змінена на більш ефективні або безпечні препарати, які не зареєстровані в Україні.

Ключові слова: легенева гіпертензія, спеціалізований центр, воєнний стан, організація допомоги.

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це гемодинамічний та патофізіологічний стан, який характеризується підвищенням середнього артеріального тиску (АТ) в легеневій артерії більше ніж

20 мм рт. ст., що було визначено за даними катетеризації правих відділів серця (КПС) [1]. Залежно від причини виникнення та патогенезу ЛГ поділяють на 5 груп. Серед них, зазвичай, лише пацієнти

Радченко Ганна Дмитрівна, д. мед. н., проф., в.о. зав. відділу вторинних та легеневої гіпертензії
ORCID ID: 0000-0002-3651-3014
E-mail: rganna1970@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 31 липня 2024 р.

Radchenko Ganna D., D. Med. Sc., Prof., Acting Director Chief of Department of secondary and pulmonary hypertension
ORCID ID: 0000-0002-3651-3014
E-mail: rganna1970@ukr.net

Received on 31.07.2024

групи 1 (легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)) та 4 (хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ)) потребують специфічної терапії, без якої значно зменшується тривалість життя та значно погіршується його якість. Окрім того, ХТЕЛГ часто потребує хірургічного лікування. Ефективність ведення таких пацієнтів залежить від своєчасного та правильного встановлення діагнозу та від можливості безперервного забезпечення їх необхідними ліками, які є переважно дорогими, а тому часто гарантується державою або страховими компаніями, або спеціальними фондами. Ця патологія вважається рідкісним захворюванням і у всіх цивілізованих країнах, зокрема і в Україні, є спеціалізовані центри, в яких сконцентровані необхідне обладнання та фахівці, що найбільше обізнані в цій патології. Це дає змогу, з одного боку, надавати висококваліфіковану допомогу хворим, а з іншого боку – уникати використання дорогівартісних ресурсів системи охорони здоров'я не за цільовим призначенням.

В Україні з 2016 року діє державна програма із забезпечення хворих з ЛГ дорогими ліками. Проте, повномасштабне вторгнення Росії в Україну в лютому 2022 року поставило під загрозу своєчасне надання медичної допомоги всім пацієнтам з орфанними хворобами, в тому числі і з ЛГ. В статті проаналізовано результати роботи спеціалізованого відділення вторинних та легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» за період воєнного вторгнення та представлено результати амбулаторного опитуван-

ня пацієнтів щодо проблем, які вони мали з доступом до медичної допомоги та забезпеченням ліків у період з 24.02.2022 до 01.07.2024.

Аналіз роботи спеціалізованого відділення в умовах воєнного стану

Для аналізу роботи спеціалізованого відділення під час воєнного стану була проведена вибірка пацієнтів, які виписалися з діагнозом ЛГ, за майже однакової тривалості (28 місяців) періоди: з 01.01.2018 до 30.04.2020 (коли ще не було тимчасових обмежень на госпіталізацію пацієнтів через COVID-19) та з 22.02.2022 по 01.07.2024 (період від початку повномасштабного вторгнення до проведення вибірки). Вибірка проводилась із електронної госпітальної бази даних та електронного реєстру пацієнтів, який ведеться у відділенні з 2014 року. На основі вибірки сформовано базу даних у системі Microsoft Excel (Office 2019, Windows 10). Статистичний аналіз проводився за допомогою пакету програм інтегрованих у Microsoft Excel та програми MedCalc version 22.032 (MedCalc Software Ltd, Бельгія). Середні показники представлено у форматі $M \pm \text{Стандартне відхилення}$. Різниця середніх оцінювалась за t-критерієм Стьюдента. Різницю пропорційних показників оцінювали за Chi-squared критерієм із визначенням довірчого інтервалу. Статистично значущою різницю вважали при $p < 0,05$.

За воєнний період було госпіталізовано 394 пацієнти з різними формами ЛГ, що було на 20,1 % більше ніж за довоєнний період (рис. 1). Гендерна структура госпіталізованих пацієнтів не змінилась

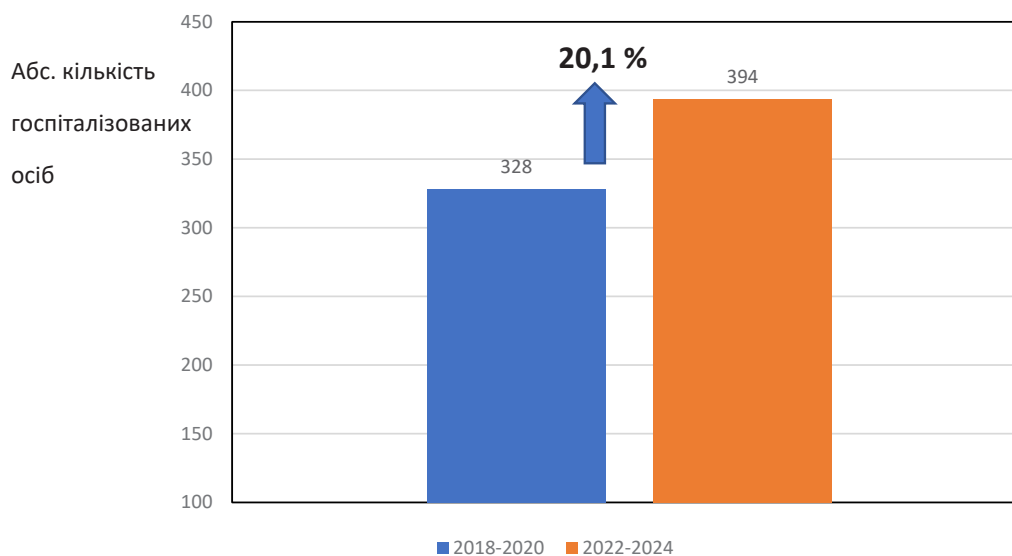


Рис. 1. Кількість госпіталізацій за періоди з 01.01.2018 до 30.04.2020 та з 24.02.2024 до 01.07.2024.

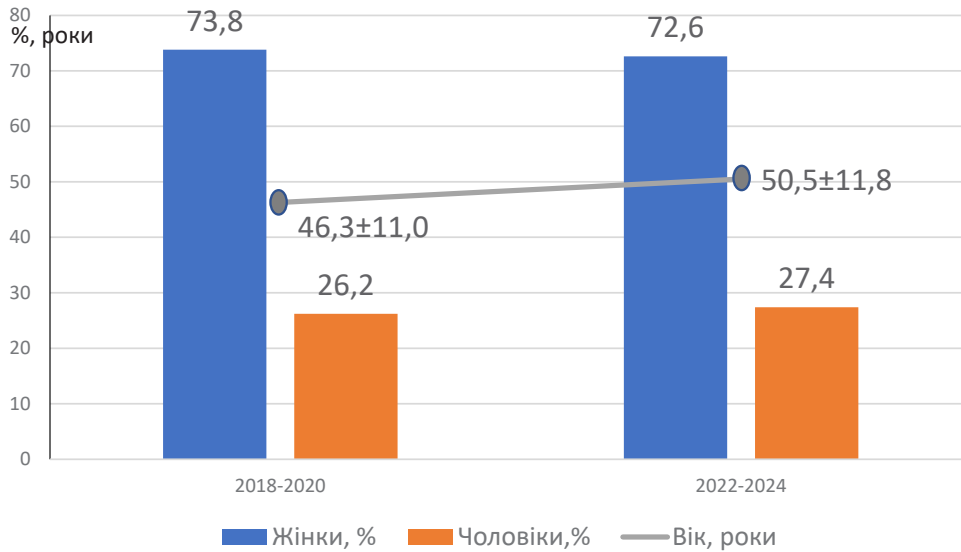


Рис. 2. Демографічні характеристики пацієнтів із легеневою гіпертензією, які лікувалися у відділенні за періоди 01.01.2018–30.04.2020 та 24.02.2022–01.07.2024.

Таблиця

Розподіл пацієнтів за формою легеневої гіпертензії у відповідні періоди аналізу

Форма ЛГ	01.01.2018–30.04.2020 (n=328)	22.02.2022–01.07.2024 (n=394)	p (ДІ)
Ідіопатична ЛАГ, n (%)	82 (25)	83 (21,1)	НЗ
ЛАГ-ВВС, n (%)	98 (29,9)	94 (23,9)	НЗ
ЛАГ-ЗСТ, n (%)	16 (4,9)	61 (15,5)	<0,0001 (6,25–4,92 %)
Портальна ЛАГ, n (%)	3 (0,9)	0	НЗ
ЛАГ-ВІЛ, n (%)	1 (0,3)	0	НЗ
ВОХЛ, n (%)	0	2 (0,5)	НЗ
ХТЕЛГ, n (%)	67 (20,4)	70 (17,8)	НЗ
ЛГ-ЛВ, n (%)	20 (6,1)	42 (10,7)	0,028 (0,48–8,64 %)
ЛГ-ЗЛ, n (%)	9 (3,0)	7 (1,8)	НЗ
ЛГ з невідомим або багатofакторним механізмом виникнення з призначенням специфічної терапії, n (%)	15 (4,6)	7 (1,8)	0,03 (0,23–5,79 %)
ЛГ з невідомим або багатofакторним механізмом без призначення специфічної терапії, n (%)	16 (4,9)	28 (7,1)	НЗ

ДІ – довірчий інтервал; НЗ – статистично незначущо; ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія; ЛГ – легенева гіпертензія; ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія; ЛАГ-ВВС – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із вродженими вадами серця; ЗСТ-ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюваннями сполучної тканини; Портальна ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з портальною гіпертензією; ЛАГ-ВІЛ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з вірусом імунодефіциту людини; ЛВ-ЛГ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця; ЗЛ-ЛГ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням легень.

(рис. 2). Проте спостерігалось статистично значуще збільшення середнього віку пацієнтів: з $(46,4 \pm 11,0)$ у довоєнний час до $(50,5 \pm 11,8)$ року під війни ($p < 0,0001$). Структура госпіталізованих залежно від форми ЛГ дещо відрізнялась (таблиця). Не було госпіталізованих із ЛАГ асоційованою із ВІЛ-інфекцією або портальною гіпертензією та статистично значуще більше ніж удвічі зменшилась (з 4,6 до 1,8 %, $p = 0,03$) кількість пацієнтів з багатофакторним або неясним механізмом виникнення ЛГ, яким було призначено специфічну терапію (зазвичай, це пацієнти зі складними вродженими вадами серця, рідкісними хворобами легень (гістіоцитоз), хворобами порушення системного метаболізму). Значно, майже у три рази, зросла кількість пацієнтів із ЛАГ, асоційованою із захворюваннями сполучної тканини (з 4,9 до 15,5 %, $p < 0,0001$) та ЛГ асоційованою із захворюванням лівих відділів серця (з 6,1 до 10,7 %, $p = 0,028$). Окрім того, у двох пацієнтів за воєнний період було діагностовано рідкісну форму ЛГ – венооклюзійна хвороба легень, яка не спостерігалася в попередні періоди. Одному пацієнту з цією патологією проведено трансплантацію легень у Польщі з дуже позитивним результатом, інша пацієнтка відмовилась від лікування і направлення на трансплантацію та померла через 4 місяці після встановлення діагнозу.

За воєнний період відділення продовжило проводити обстеження пацієнтів з ЛГ згідно з локальним протоколом, зокрема КПС. За вказаний довоєнний період було проведено 122 катетеризації, водночас із моменту російського вторгнення їх було зроблено на 22 % більше (149 процедур). При цьому діагноз ЛГ не був підтверджений у 2 пацієнтів довоєнного періоду та у 6 пацієнтів за воєнний період. У 2023 році відділення завдяки Асоціації пацієнтів з легеневою гіпертензією було оснащено апаратом експертного класу для проведення ехокардіографії та в повному обсязі працювала лабораторія з оцінки функції зовнішнього дихання та визначення дифузійної здатності легень, якої не було у 2018–2020 роках.

Отже, воєнний стан не вплинув в цілому на роботу спеціалізованого відділення. Навпаки, збільшилась кількість пацієнтів та інвазивних втручань. Дещо змінилась структура пролікованих за формою ЛГ та збільшився середній вік хворих.

Результати опитування амбулаторних пацієнтів з легеневою гіпертензією щодо надання їм медичної допомоги в умовах воєнного стану

За допомогою системи Google Form було створено опитувальник, який через сучасні способи комунікації (Viber, Facebook) розіслано для запо-

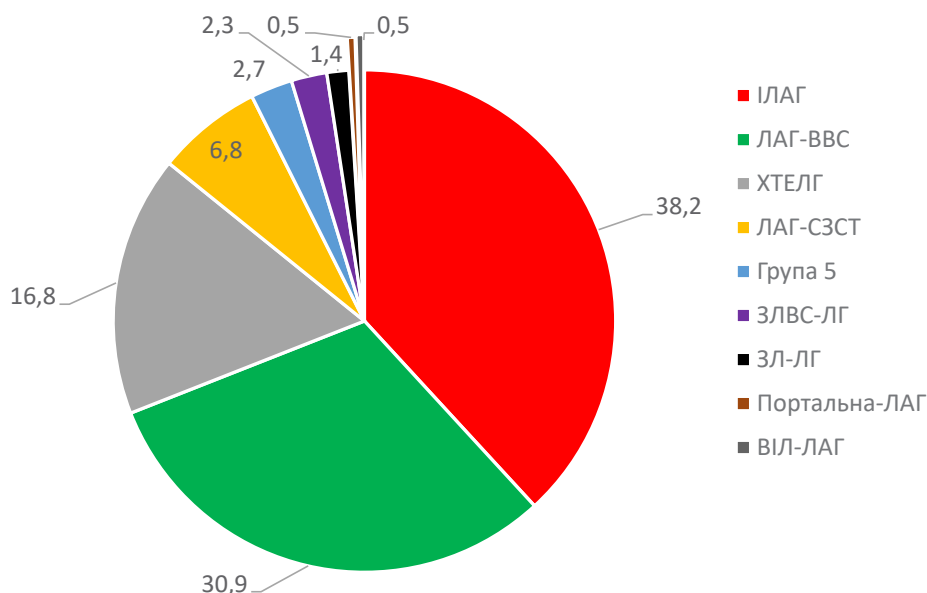


Рис. 3. Розподіл пацієнтів, які відповіли на запитання анкети ($n=220$), залежно від форми легеневої гіпертензії. ІЛАГ – ідіопатична легенева гіпертензія; ЛАГ-ВВС – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з вродженими вадами серця; ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія; ЛАГ-СЗСТ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із системним захворюванням сполучної тканини; ЗЛВС-ЛГ – легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця; ЗЛ-ЛГ – легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням легень; Портальна ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із портальною гіпертензією; ВІЛ-ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із ВІЛ-інфекцією.

внення online пацієнтам, котрі стоять на обліку (звертались за амбулаторною або стаціонарною допомогою) у відділенні вторинних та легеневих гіпертензій або є підписниками соціальних мереж Української Асоціації хворих на легеневу гіпертензію та/або Львівського міського благодійного фонду «Сестри Даліли». Заповнені форми автоматично були трансформовані у таблицю Excel. Обробка отриманих даних проводилась за допомогою IBM Statistics SPSS 22.0.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Загалом отримано відповіді від 240 пацієнтів. Середній вік опитуваних становив ($47,4 \pm 0,9$) року. Розподіл пацієнтів залежно від форми ЛГ представлено на *рис. 3*.

Більшість пацієнтів 207 (86,3 %) на момент опитування перебували за місцем проживання. Проте 100 (41,7 %) пацієнтів мали досвід переміщення з постійного місця проживання у період з 24.02.22 до 01.07.2024: 60 (60 %) змінювали місце проживання в межах України та 40 (40 %) виїжджали за кордон. З них поза межами основного місця проживання провели: до 1 місяця – 15 %, 1–3 місяці – 27 %, 3–6 місяців – 11 %, 6–12 місяців – 7 %, більше року – 20 %, ще не повернулися додому – 20 %. Для виїзду за кордон 26 (65 %) пацієнтів скористалися допомогою спеціалізованого відділення вторинних та легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», 14 – влаштували подорож самостійно. На початку російського вторгнення до відділення звернулись колеги, які працюють у спеціалізованих центрах ЛГ різних міст Польщі, з пропозицією щодо організації продовження лікування українських пацієнтів з ЛГ в їх відділеннях. Вони надавали супровід пацієнта на території Польщі, а співробітники відділення вторинних та легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» інформували пацієнтів щодо можливості виїзду, допомагали із перекладом медичної документації, надавали контактні дані приймаючої сторони, забезпечували пацієнтів, за можливості, ліками та стабілізували стан пацієнтів для подальшого транспортування в Польщу.

Серед опитаних 138 (57,5 %) за період з 24.02.22 до 01.07.24 проходили лікування в цен-

трі відділення вторинних та легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». 11 (4,5 %) хворих відповіли, що вони не знали про існування такого центру.

22 (9,2 %) пацієнти відповіли, що протягом певного часу вони перебували на окупованих територіях. Серед них – всі мали труднощі із вчасним отриманням ліків. Загалом труднощі із забезпеченням специфічними препаратами для лікування ЛГ відзначили 74 (30,8 %) з опитаних пацієнтів, хоча про перерву у прийомі препаратів сповістили лише 43 (17,9 %) пацієнти: у 7 пацієнтів – перерва становила до 1 тижні, у 19 – 1–3 тижні, у 13 – 1–3 місяці, у 2 – 3–6 місяців. Один пацієнт сповістив про перерву у прийомі специфічних препаратів строком від 6–12 місяців та ще один хворий не приймав препарати понад 1 рік.

Основними джерелами отримання ліків для терапії ЛГ за період воєнного вторгнення були: гуманітарна допомога через асоціації пацієнтів – 135 (56,3 %), державна програма щодо безплатного забезпечення ліками хворих з ЛГ – 106 (44,2 %), купували самостійно – 59 (24,6 %), отримували на обмін від інших пацієнтів – 45 (18,8 %), отримували ліки безкоштовно за кордоном за програмою для біженців – 26 (10,8 %), за рахунок клінічних досліджень – 5 (2,1 %).

Серед пацієнтів, які виїжджали за кордон, консультативною допомогою сімейних лікарів скористалися 10 (4,2 %) пацієнтів, 17 (7 %) обстежувалися в закордонних центрах легеневої гіпертензії. Двом пацієнтами з ХТЕЛГ провели тромбедартеріоектомію та одному пацієнту легеневу балонну ангіопластику. Одному пацієнту з венооклюзійною хворобою у Польщі була проведена трансплантація легень. У 18 (45 %) пацієнтів із 40 хворих, які виїжджали за кордон, місцеві фахівці змінили терапію, яка була призначена в Україні. У 14 хворих зміна препарату проводилась в межах одного класу (зазвичай, силденафіл змінювали на тадалафіл, або бозентан на амбризентан або мацитентан), у 9 – призначили додатковий препарат (зазвичай, блокатор ендотелінових рецепторів або селексипаг), у 2 пацієнтів змінили дозування супутньої терапії (діуретиків), двом хворим, навпаки, відмінили діуретики. На момент опитування силденафіл отримували 179 (74,6 %) хворих, тадалафіл – 12 (5 %), мацитентан – 23 (9,6 %), бозентан – 95 (39,6 %), амбризентан – 9 (3,8 %), інгаляційний ілопрост – 16 (6,7 %), селексипаг – 14 (5,8 %).

Таким чином, 41,7 % опитаних змінювали місце проживання під час російського вторгнення, проте лише 17,9 % сповістили про перебої в прийомі препаратів для лікування ЛГ. Джерелами основного забезпечення ліками були гуманітарна допомога благодійних організацій пацієнтів та державна програма із забезпечення безплатними ліками. Майже кожний п'ятий (18,8 %) пацієнт «обмінювався» ліками з іншими пацієнтами (або просто їх отримували від інших пацієнтів), що, вірогідно, не є можливим у жодній розвиненій країні світу. Серед хворих, які виїжджали за кордон та обстежувалися в центрах ЛГ, у 45 % випадків призначена раніше терапія була змінена на більш ефективні препарати або ж на препарати з меншою кількістю побічних ефектів. Більшість цих препаратів не представлена на ринку України. 65 % тих, хто виїжджав за кордон, скористалися допомогою спеціалізованого відділення, яке співпрацювало із аналогічними відділеннями Польщі щодо організації допомоги в діагностиці та лікуванні, в тому числі хірургічної, ЛГ.

ОБГОВОРЕННЯ

У роботі розглянуто проблему доступності діагностики та лікування пацієнтів із ЛГ в умовах воєнного стану. Діагностика та призначення/зміна лікування має проводитися у спеціалізованих відділеннях, де сконцентровані необхідні спеціалісти та медичне обладнання. В Україні одним з таких центрів є відділення вторинних та легеневих гіпертензій ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини НАМНУ». Аналіз роботи цього відділення показав, що у «воєнний» період відділення продовжило працювати з навантаженням, яке перевищувало таке у «доковідний» період.

Проблема доступності ліків частково пов'язана із прихильністю пацієнтів до лікування. Адаже існують 4 групи факторів, які забезпечують правильний прийом ліків: пов'язані з пацієнтом, препаратом, лікарем та соціо-економічні. В деяких дослідженнях було описано погіршення стану пацієнтів з ЛАГ після відміни або припинення прийому специфічних препаратів. Відміна силденафілу призвела до того, що пацієнти, які мали функціональний клас II, переходили в IV функціональний клас та не могли пройти 6-хвилинний тест. Припинення дихання оксидом азоту (NO) супроводжувалося виникненням життєзагрозливих гемодинамічних змін [2–4]. Однією із причин цього могло бути

збільшення кількості ендотеліну-1 на фоні інгаляцій NO, припинення яких призвело до підвищення опору легеневих судин на 78 % [5]. Наразі розроблено певні стандарти і правила відміни різних груп специфічних препаратів ЛГ [6]. Порушення цих правил може асоціюватися із погіршенням стану пацієнтів та, навіть, смерті. За оцінкою експертів, не дивлячись на велику вартість специфічних препаратів, загальні витрати на лікування пацієнтів з ЛГ є меншими на 13 тис. дол США на пацієнта на рік при добрій прихильності хворих до лікування [6]. Тому це є і соціально, і економічно важливим вчасно призначити, правильно підібрати та забезпечити постійний прийом специфічних препаратів хворим з ЛГ.

Практично немає даних щодо впливу катастроф на перебіг ЛГ та саме «комплаєнтності» до призначеної терапії у цієї категорії хворих. Проте відомо, що природні катастрофи (паводок, землетрус, цунамі тощо) асоціюються із негативною реакцією людського організму [7, 8]. Також відомо, що під час та декілька місяців після (до року) існує високий ризик виникнення таких серцево-судинних порушень як кардіоміопатія Такоцубо, тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарда, загрошення або виникнення артеріальної гіпертензії, раптової смерті, інсульту, загрозливих аритмій та серцевої недостатності. При цьому значення має лікування пацієнтів не тільки у період гострої фази, а й активне спостереження ще декілька місяців після закінчення катастрофи. Розроблено навіть шкали, за допомогою яких можна розрахувати ризик виникнення ускладнень у період після катастрофи [7]. У дослідженні Т. Takahashi та співавторів виявлено, що підвищений ризик загрошення/виникнення артеріальної гіпертензії спостерігається в строках до 1 року, проте після одного року рівень артеріального тиску може бути значно нижчим, що пояснювали кращим спостереженням за потерпілими [8]. Розумно припустити, що у хворих із ЛГ також може спостерігатися погіршення стану під час та після виникнення катастроф. Найбільшими проблемами, які підвищують ризик виникнення серцево-судинних ускладнень під час катастроф, є обмежений доступ до медичної допомоги, недостатнє забезпечення препаратами, втрата приладів вимірювання артеріального тиску через руйнування будинків, фізичний та ментальний стрес [9]. Швидкий доступ до клінік, де в короткі строки можуть провести відповідну діагностику та лікування, забезпечення медикаментами разом із самоконтролем пацієнтів та немедика-

ментозними способами контролю стресу можуть допомогти швидко взяти під контроль серцево-судинні хвороби [9]. Проте слід враховувати, що катастрофи виникають і завершуються, а війна триває роками, зумовлюючи постійну стресову ситуацію.

У літературі існують обмежені дані щодо прихильності пацієнтів із ЛГ до прийому специфічних препаратів. У декількох нечисленних дослідженнях проводили оцінку правильності прийому ліків у звичайних умовах серед популяції пацієнтів з ЛГ. Так, D. Grady і співавтори показали, що при застосуванні опитувальника Morisky Medication Adherence Scale 8 (MMAS-8) [10] 47,9 % мають високу прихильність (MMAS score < 6), 40,3 % – помірну (MMAS scores 6–7) та 11,8 % – низьку (MMAS score of 8). При цьому факторами, які асоціювались із поганою прихильністю, були висока частота дозування, більша тривалість часу прийому специфічної терапії, комбінована терапія. S. Studer і співавтори продемонстрували, що навпаки комбінована терапія асоціювалась із кращою прихильністю порівняно з монотерапією (відповідно 90,2 і 46,6 %) [11]. Різні автори сповіщали про різну прихильність до одних і тих самих препаратів. Так, силденафіл та тадалафіл показали прихильність 94 % в одному дослідженні [12] та 46,8 % – в іншому [13].

Деякі автори також наголошують, що на прихильність пацієнтів до лікування може впливати низька їх ефективність (не відчують покращення стану) або виникнення побічних ефектів [6]. У таких випадках лікарі центрів в розвинутих країнах мають великий «арсенал» інших препаратів, на які вони можуть замінити малоефективний або той, що викликав побічні ефекти. Але цього немає в Україні. Так, в Україні не зареєстровані парентеральні простагландинові аналоги (еппростеніл, тепростеніл), які вводяться за допомогою спеціальної помпи підшкірно або внутрішньовенно і є містком, який допомагає пацієнту дожити до трансплантації. Немає в нас таблетованого селексіпагу – стимулятора простагландинових рецепторів, який є зручнішим у користуванні, ніж парентеральні аналоги простагландину. Не зареєстрований у нас мацитентан, який у Польщі був призначений 23 із 40 хворих, які виїхали за кордон. Він є більш ефективним з меншою кількістю побічних ефектів порівняно з бозентаном. Зареєстрований, але не закуповується, ріоцигуат, який є препаратом вибору для лікування ХТЕЛГ. Тадалафіл – блокатор фосфодіестерази-5, який є зручнішим у користу-

ванні, з меншою кількістю побічних ефектів, ніж силденафіл, але він не входить ні в державну програму закупівлі ліків, ні в систему «доступні ліки». Навіть звичайного дешевого дилтіазему немає на ринку України, через це пацієнти з позитивною довгостроковою вазореактивністю вишукують шляхи, якими можна було б замовити та привести дилтіазем в Україну. І це вже не кажучи про те, що в деяких країнах вже з'являються фіксовані комбінації для лікування ЛАГ (наприклад, тадалафіл з амбризентаном), що має значно покращити прихильність пацієнтів до лікування.

Серед соціоекономічних причин поганої прихильності пацієнтів із ЛГ до лікування виділяють високу ціну на ліки, недостатнє/неадекватне страхове забезпечення, нестабільні життєві умови, мовні обмеження, низький дохід/безробіття, недостатню соціальну підтримку, обмеження в транспортуванні або поганий доступ до лікування. Події, які розгорнулися в Україні з 24 лютого 2022 та змусили 41,7 % пацієнтів змінити місце проживання, могли б стати причиною поганої прихильності, адже таке переміщення об'єднує і нестабільні життєві умови, і мовні обмеження (при виїзді за кордон), і низький дохід, і обмеження в транспортуванні. Проте завдяки роботі спеціалізованого відділення, значній підтримці закордонних колег, активній діяльності благодійних організацій пацієнтів та продовження державних закупівель лише 17,9 % хворих, які пройшли опитування, мали перерву в прийомі препаратів. У більшості з них ця перерва не перевищувала трьох місяців.

Не зрозумілою для закордонних колег є ситуація, коли пацієнти обмінюються препаратами або ж просто їх отримують від інших хворих. В Україні є специфічною ситуація із централізованими закупками ліків для лікування орфанних хвороб. Заявки отримуються з областей наперед. Тобто, в цьому році область подає інформацію скільки їм буде потрібно препаратів у наступному році. Відповідно, якщо заявка подана, то нові пацієнти можуть і не отримати необхідних їм ліків. Якщо препарат не підійшов, виникли побічні ефекти, то змінити його на інший часто виявляється неможливо. Лише, якщо відповідальна особа виписала препарати «про запас», або ж хтось відмовляється отримувати певні ліки, або пацієнт, на якого вони виділялися помер чи переїхав, тоді є можливість щось отримати. При цьому інколи відповідальна особа сама вирішує, скільки та яких ліків замовити. І нерідко складається ситуація, що замовляється препарат, який пацієнту не підходить або через

особливість хвороби, або через побічні ефекти. Але пацієнт змушений отримувати цей препарат все одно. Він накопичується у нього вдома, не використовується. Тоді пацієнт через соціальні месенджери пропонує всім охочим ці не використані ліки. Така ситуація склалася з інгаляційним ілопростом. Цей препарат із групи аналогів простагландинів, який має призначатися пацієнтам з високим ризиком 1-річної смерті (за класифікацією Європейського товариства кардіологів 2022), дуже незручний у використанні (треба дихати 8 разів на добу), нерідко пацієнти його не переносять, але він закуповується у великій кількості. Пацієнти інколи «мішками» його отримують і не використовують. Тож вони мають змогу розсилати препарат іншим пацієнтам, яким не вдалось його отримати. Безумовно, це було великим досягненням, коли запрацювала державна програма забезпечення пацієнтів із рідкісними хворобами ліками, зробивши їх більш доступними, проте система має удосконалюватися і позбавлятися недоліків. Було б добре, якби пацієнт з призначенням лікаря-спеціаліста міг прийти в спеціалізовану аптеку і там отримувати все необхідне згідно з призначеннями, які робляться не раз на рік, а тоді, коли це потрібно, враховуючи стан хворого та перебіг ЛГ.

4,5 % пацієнтів, які взяли участь в опитуванні, вказали, що вони не знали про існування спеціалізованого центру. Це також є однією з проблем в Україні. З одного боку, центр при ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ» було створено достатньо давно, ще в 2014 році. Кожного року на Національному конгресі кардіологів України проводиться наукова секція, присвячена ЛГ, де, окрім вітчизняних фахівців, виступають зарубіжні спеціалісти. В кожній області є відповідальний за реєстр пацієнтів з ЛГ та інформацію щодо закупки специфічних для ЛГ препаратів, який знає про існування центру. В Україні з 2016 року діють Настанова та протоколи з діагностики та лікування ЛГ, де прописано, що діагноз ЛГ, яка потребує специфічної терапії, встановлюється після проведення КПС. З іншого боку, локальні лікарі часто починають самі обстежувати пацієнтів, обмежуючись лише ехокардіографією, та призначають їм лікування, не враховуючи етіологію захворювання та не проводячи вазореактивний тест, що може призводити до погіршення стану пацієнта та прискорення його смерті.

На теперішній час почали з'являтися в Україні спеціалізовані центри, але за новими рекомендаці-

ями Європейського товариства кардіологів 2022 [1], центром з ЛГ може називатися лише той, який:

1. Має мультидисциплінарну команду (кардіолог, пульмонолог, ревматолог, радіолог, психолог, соціальний працівник, спеціально навчені медсестри) – рівень доказовості ІС.

2. Має прямі зв'язки із додатковими службами (генетична консультація, центр проведення тромбодартеріоектомії/балонної ангіопластики, трансплантації, кардіохірургії для лікування вроджених вад серця) – рівень доказовості ІС.

3. Має мати та підтримувати реєстр пацієнтів – рівень доказовості ІС.

4. Має колаборацію з організаціями пацієнтів – рівень доказовості ІС.

5. Має акредитацію центрів ЛГ Європи – рівень доказовості ІІІС.

6. Має брати участь у клінічних дослідженнях – рівень доказовості ІІІС.

7. Має спостерігати за достатньою кількістю пацієнтів (щонайменше, 50) та консультувати достатню кількість нових пацієнтів (щонайменше, 2 в місяць) з ЛАГ або ХТЕЛГ – рівень доказовості ІІІС.

Поки лише один центр відповідає всім вимогам Європейського товариства кардіологів – відділення вторинних та легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ». Проте, без державної підтримки важко забезпечувати високий рівень надання допомоги пацієнтам з ЛГ, адже більшість обстежень таких пацієнтів та лікування є дорогішими, пацієнти складні та потребують кваліфікованої допомоги часто за декількома патологіями, спеціалісти мають постійно удосконалювати свої знання та вміння, і, відповідно, їх праця має гідно оплачуватися. Країні, яка протистоїть загарбницьким військовим діям Росії та витрачає великі кошти на підтримання армії та економіки, безумовно, важко знаходити ще й ресурси для хворих з ЛГ. Але саме гуманним ставленням до своїх громадян і відрізняється демократична держава від тоталітарної. Хотілось, щоб ми наближалися до Європи не тільки на папері, а й через створення можливостей заходу на ринок України фармацевтичних компаній, які виробляють ефективні ліки та девайси (помпи, катетери, інгалятори) для лікування і діагностики ЛГ, підтримання спеціалізованих центрів, заохочення вітчизняних компаній до виробництва необхідних препаратів, ширшу комунікацію (зокрема з метою навчання) із закордонними центрами та гумані-

тарними фондами, більш активну роботу центрів трансплантації та кардіохірургії саме з пацієнтами із ЛГ.

ВИСНОВКИ

Аналіз роботи спеціалізованого відділення з діагностики та лікування ЛГ показав, що введення воєнного стану в країні суттєво не вплинуло на надання допомоги пацієнтам з різними формами легеневої гіпертензії. Кількість пролікованих та виконаних процедур КПС зростає на 20 та 22 % відповідно. 65 % тих, хто виїжджав за кордон, скористалися допомогою спеціалізованого відділення для прямого направлення у центри легеневої гіпертензії у Польщі для допо-

моги в діагностиці та лікуванні, в тому числі хірургічної.

Воєнні дії в Україні призвели до того, що 41,7 % опитаних змінювали місце проживання, але лише 17,9 % мали перерви в прийомі препаратів для лікування легеневої гіпертензії. Виявлено, що на ряду із звичайними джерелами забезпечення пацієнтів ліками (гуманітарна допомога благодійних організацій пацієнтів, державна програма із забезпечення безплатними ліками), кожний п'ятий пацієнт «обмінювався» ліками з іншими пацієнтами.

У 45 % пацієнтів, які відвідували закордонні центри легеневої гіпертензії, раніше призначена в Україні терапія була змінена на більш ефективні або безпечні препарати, які не зареєстровані в Україні.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Г.Р., Ю.С.; збір матеріалу – О.Т., Ю.Б.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних – О.Т., С.П., Г.Р.; огляд літератури – О.Р., написання тексту – Г.Р.

Література

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Redegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Eur Respir J. 2023 Jan 6;61(1):2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
- Atz AM, Adatia I, Wessel DL. Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide. Ann Thorac Surg. 1996 Dec;62(6):1759-64. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(96\)00542-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(96)00542-5)
- Lavoie A, Hall J. B., Olson, D. M., & Wylam, M. E. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Jun;153(6 Pt 1):1985-7. doi: 10.1164/ajrccm.153.6.8665066. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665066>
- Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, Bhorade S, Pohlman A, Hall JB. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med. 2000 May;161(5):1443-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9806138>
- McMullan DM, Bekker JM, Johengen MJ, Hendricks-Munoz K, Gerrets R, Black SM, Fineman JR. Inhaled nitric oxide-induced rebound pulmonary hypertension: role for endothelin-1. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Feb;280(2):H777-85. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.H777>
- Narechania S, Torbic H, Tonelli AR. Treatment Discontinuation or Interruption in Pulmonary Arterial Hypertension. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2020 Mar;25(2):131-141. <https://doi.org/10.1177/1074248419877409>
- Yamaoka-Tojo M, & Tojo T. Prevention of Natural Disaster-Induced Cardiovascular Diseases. J. Clin. Med. 2024;13(4):1004. <https://doi.org/10.3390/jcm13041004>
- Takahashi T, Tanaka F, Shimoda H, Tanno K, Sakata K, Takahashi S, Yonekura Y, Ogawa A, Kobayashi S, Shimooki O, Nakamura M. Five-year blood pressure trajectories of survivors of the tsunami following the Great East Japan Earthquake in Iwate. Hypertens Res. 2021 May;44(5):581-590. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00607-9>
- Babaie J, Pashaei Asl Y, Naghipour B, Faridaalae G. Cardiovascular Diseases in Natural Disasters; a Systematic Review. Arch Acad Emerg Med. 2021 May 4;9(1):e36. <https://doi.org/10.22037/aaem.v9i1.1208>. PMID: 34027431; PMCID: PMC8126350.
- Grady D, Weiss M, Hernandez-Sanchez J, Pepke-Zaba J. Medication and patient factors associated with adherence to pulmonary hypertension targeted therapies. Pulm Circ. 2018 Jan-Mar;8(1):2045893217743616. <https://doi.org/10.1177/2045893217743616>
- Studer S, Hull M, Pruett J, Koep E, Tsang Y, Drake W 3rd. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and healthcare costs among patients with pulmonary arterial hypertension in a real-world US database. Pulm Circ. 2019 Jan-Mar;9(1):2045894018816294. <https://doi.org/10.1177/2045894018816294>
- Shah NB, Mitchell RE, Proctor ST, Choi L, DeClercq J, Jolly JA, Hemnes AR, Zuckerman AD. High rates of medication adherence in patients with pulmonary arterial hypertension: An integrated specialty pharmacy approach. PLoS One. 2019 Jun 6;14(6):e0217798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217798>
- Waxman A, Chen SY, Boulanger L, Watson JA, Golden G. Factors associated with adherence to phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Med Econ. 2013;16(2):298-306. doi: 10.3111/13696998.2012.756399. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.756399>

Management of patients with pulmonary hypertension in the military state conditions: realities and problems**G.D. Radchenko¹, O.O. Torbas¹, Yu.A. Botsiuk¹, O.L. Rekovets¹, S.O. Progonov¹, Yu. M. Sirenko²**¹ NSC «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine n. a. Academician M.D. Strazhesko» of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Shupyk Natinal Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Any military actions on the territory of any country can significantly influence on the quality of medical care. Especially, it could reflect on patients with rare diseases requiring expensive treatment. In this article there were analyzed the work of the specialized pulmonary hypertension (PH) center during the period of Russia's military invasion in Ukraine and presented the results of the outpatient survey due to problems with patient access to medical care and medicine provision in the period from 24-Feb-2022 to 01-Jul-2024 (war period).

We selected patients with a diagnosis of PH carried out for the periods: since 01-Jan-2018 until 30-Apr-2020 (pre-war and pre-COVID-19 period) and since 22-Feb-2022 until 01-Jul-2024 (war period): n=328 and n=394 respectively. The selection was made from the electronic hospital database and the electronic registry of patients that have been conducted in the department since 2014. With the help of the Google Form system, a questionnaire was created and sent through modern devices of communication (Viber, Facebook) to fill out online to patients who are registered (applied for outpatient or inpatient care) in the department or are subscribers to the social network accounts of the Ukrainian Association of Patients with Pulmonary hypertension and/or the Lviv City Charitable Foundation «Sisters of Dalili». We got 220 responses.

It was established that martial law status in the country did not significantly affect the management of patients with different forms of PH in the specialized center. The number of treated patients and performed right heart catheterization procedures increased by 20 and 22 % respectively during the «war period», compared to the «pre-war» period. 65 % of PH patients who came abroad due to the war used the help of the specialized department for direct referral to PH centers in Poland for further treatment, including surgical one. 41,7 % of respondents changed their place of residence during the war, but only 17,9 % had interruptions in taking of drugs for the PH treatment. Along with the usual sources of free medicines (humanitarian aid from charitable organizations, the government's free medicines program), one in five patients «shared out» medicines with other patients. In 45 % of the patients who visited foreign PH centers, the therapy previously prescribed in Ukraine was changed to more effective or safer drugs that are not registered in Ukraine.

Key words: pulmonary hypertension, specialized center, martial law, aid organization

Клінічний випадок акромегалії в пацієнта з артеріальною гіпертензією і синдромом обструктивного апное сну

В.Б. Безродний¹, А.Б. Безродний², Ю.В. Руденко²

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

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

У статті представлено клінічний випадок діагностики акромегалії у пацієнта з артеріальною гіпертензією і синдромом обструктивного апное сну. Мікроаденома гіпофіза і відтермінування її діагностування спричинили у пацієнта розвиток таких ускладнень, як ішемічний інсульт, тяжкий синдром обструктивного апное сну, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок. Розглянуто питання доцільності виділення цільових груп пацієнтів для скринінгу і необхідності підвищення обізнаності з проявами акромегалії широкого кола лікарів з метою її ранньої діагностики.

Ключові слова: акромегалія, артеріальна гіпертензія, синдром обструктивного апное сну, мікроаденома гіпофіза, діагностика, клінічний випадок.

Акромегалія – рідкісне захворювання ендокринної системи, яке характеризується надмірним виділенням соматотропного гормону (СТГ), що призводить до гіперпродукції інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1). Ці фактори беруть участь у регуляції процесів росту і розвитку організму. Внаслідок їх підвищення у дитячому віці (до закінчення остеогенезу) розвивається гігантизм, а в дорослому – спостерігаються характерні для акромегалії зміни зовнішності: збільшення розмірів кісток кистей, стоп, черепа, а також м'яких тканин – носа, вух, язика, внутрішніх органів.

Вперше термін «акромегалія» використав і дав повний опис характерної клінічної картини захворювання у 1886 році французький лікар Pierre Marie [1]. Дещо пізніше виявилось, що в основі патології лежить аденома гіпофіза, яка є причиною акромегалії у 95 % випадків. Менш ніж у 5 % випадків трапляється так звана ектопічна акромегалія,

коли надмірна секреція СТГ стимулюється пухлинами, що можуть перебувати поза межами гіпофіза – як інтра-, так екстракраніально: у гіпоталамусі, в легенях або підшлунковій залозі [2].

Окрім змін зовнішності, у третині випадків (31,1 %) акромегалія супроводжується підвищенням артеріального тиску (АТ), в 14,6 % випадків – порушеннями вуглеводного обміну, зокрема цукровим діабетом (ЦД) [3]. Згідно з Всеукраїнським національним реєстром хворих на акромегалію, поширеність у них артеріальної гіпертензії (АГ) і ЦД становить 59,1 і 31,0 % відповідно [4]. Частим ускладнення акромегалії є синдром обструктивного апное сну (СОАС), який спостерігається у 33,0 % осіб з акромегалією, [4], а згідно з даними Американської асоціації клінічних ендокринологів щодо діагностики та лікування акромегалії (2011), частота СОАС при акромегалії становить близько 70 % [5]. З іншого боку, у 45–80 % хворих з акроме-

Безродний Володимир Борисович, к. мед. н., наук. співр.

відділу артеріальної гіпертензії і коморбідної патології

ORCID ID: 0009-0005-3285-7062

E-mail: bezcardio@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 31 липня 2024 р.

Bezrodnyi Volodymyr B., PhD, researcher of the Department

of arterial hypertension and comorbid pathology

ORCID ID: 0009-0005-3285-7062

E-mail: bezcardio@gmail.com

Received on 31.07.2024

галією діагностують синдром апное уві сні порівняно з 5 % у загальній популяції і до 10 % у пацієнтів з АГ [6, 7].

Ці «маски» акромегалії є досить поширеними, і тому насамперед з цією патологією має справу сімейний лікар, але з огляду на мозаїчність її клінічних проявів, це може бути кардіолог, ендокринолог, сомнолог, ревматолог, стоматолог, дерматолог чи лікар іншої спеціальності, що підкреслює актуальність проблеми обізнаності з клінікою захворювання лікарів первинної ланки, оскільки рання діагностика є надзвичайно важливою, інколи критичною, для прогнозу, розвитку ускладнень і вибору тактики лікування осіб з акромегалією.

Представлений клінічний випадок акромегалії вирізняється тим, що з 20 років пацієнт мав АГ, згодом спостерігався з приводу СОАС, але не був обстежений щодо виключення вторинної АГ, хоча згідно з рекомендаціями, це необхідно було зробити. Через системність ураження – АГ, ЦД, СОАС, дисліпідемія, – за відсутності явних акромегалоїдних змін зовнішності і чіткої клінічної картини, вірний діагноз не був встановлений, хоча тривалий час пацієнт спостерігався у кардіолога, невролога, сомнолога. Діагностична помилка може значно вплинути на підходи до вибору тактики лікування, прогноз і якість життя пацієнта. Невчасно діагностована вторинна АГ спровокувала у нашого пацієнта розвиток інсульту, хронічної хвороби нирок, акромегалія ускладнилася ЦД, СОАС, у зв'язку з останнім він змушений був отримувати дороговартісне лікування, кілька разів засинав за кермом машини і потрапляв в аварійні ситуації, що могло закінчитися трагічно для нього і для його оточення, натомість вчасна діагностика ураження гіпофіза могла б завадити цьому.

При первинному огляді пацієнта увагу привернули особливості перебігу АГ: ранній старт АГ (у 20-річному віці) і ранне (у віці 41 року) порушення мозкового кровообігу, а також тяжкий перебіг СОАС.

Рання поява АГ і її ускладнень потребує пошуку причини виникнення і виключення вторинного генезу гіпертензії. Це спонукало нас не тільки коректувати антигіпертензивну терапію, з чим пацієнт звернувся в нашу клініку, а ще на поліклінічному етапі запідозрити наявність акромегалії, що потім підтвердилося при лабораторно-інструментальних дослідженнях. При детальному зборі анамнезу ствердна відповідь на запитання чи помітив пацієнт збільшення розмірів язика і кінцівок

протягом останніх років стала підґрунтям до подальшого обстеження щодо акромегалії.

Представлений випадок акромегалії демонструє важливість ретельного збору анамнезу для вибору правильного напрямку обстеження ще навіть до отримання результатів лабораторних чи інструментальних обстежень.

Відсутність правильного діагнозу протягом досить тривалого часу вплинула на характер терапевтичного втручання, перебіг та розвиток ускладнень у пацієнта: тяжкого СОАС, розвитку інсульту і, як виявилось після госпіталізації в клініку інституту, ЦД, атеросклеротичного ураження судин голови і шиї, хронічної хвороби нирок.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хворий О., 47 років, надійшов до відділення артеріальної гіпертензії і коморбідної патології в березні 2024 року зі скаргами на головний біль на фоні постійно підвищеного АТ попри систематичну антигіпертензивну терапію, болі в ділянці серця, не пов'язані з фізичним навантаженням, слабкість, втому, задишку при фізичному навантаженні, періодично серцебиття, підвищену сонливість (неодноразово короткочасно засинав за кермом), зупинки дихання уві сні, порушення пам'яті та концентрації уваги, сповільнення темпу мови. АТ на фоні прийому 10 мг амлодипіну і 40 мг олімесартану протягом 2 років тримався в межах 150–140/100 мм рт. ст., що пацієнт вважав задовільним результатом лікування і до лікарів не звертався, але за останні 3 місяці стан погіршився – посилювалися головний біль, слабкість, втома, задишка, спостерігалось підвищення АТ до 180–190/110–120 мм рт. ст., періодами – до 240/140 мм рт. ст., знизилася працездатність.

З анамнезу відомо, що підвищення АТ спостерігається з 20-річного віку. Шкідливі звички відсутні. По материнській лінії АГ, ЦД. Займався спортом – кандидат в майстри спорту з боротьби. У 2017 році (у віці 41 року) переніс ішемічний інсульт. До цього антигіпертензивної терапії регулярно не приймав. Останні 3 роки стали зростати симптоми нічного обструктивного апное, з приводу якого з 2023 року перебуває на CPAP-терапії.

У грудні 2023 року з гіпертензивним кризом (АТ 200/120 мм рт. ст.) звернувся з погіршенням стану до кардіолога приватної клініки, звідки каретою екстреної медичної допомоги з діагнозом «Гіпертензивний криз (гостра гіпертензивна енцефалопатія?). Гіпертонічна хвороба III стадії, сту-



Рис. 1. Потовщення кісток кистей пацієнта з акромегалією.

пінь 3, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом (2017 рік)» був госпіталізований до кардіологічного відділення однієї з клінічних лікарень міста Києва. Після надання допомоги, проведення загальноклінічних аналізів, ЕхоКГ, ЕКГ, пацієнт за добу в задовільному стані був виписаний з діагнозом: Гіпертонічна хвороба III стадії, ступінь 3, ризик 4. Гіпертензивний неускладнений криз (20.12.2023). Серцева недостатність I стадії зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка 55 %. ГПМК за ішемічним типом (2017 рік). У наданій довідці зі стаціонару від 20.12.2023 привертає увагу підвищення рівня креатиніну в крові до 177 мкмоль/л, що не було відображено в діагнозі і пацієнту про це не повідомили. Згідно з рекомендаціями приймав валсартан 160 мг один раз на добу, амлодипін 10 мг і бісопролол 2,5 мг на добу. Проте стан суттєво не покращувався і через неефективність антигіпертензивної терапії пацієнт звернувся по консультацію до співробітників кафедри терапії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, якими був скерований до Інституту кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України з метою виключення вторинної АГ, де був госпіталізований у відділення артеріальної гіпертензії і коморбідної патології для дообстеження і корекції терапії з підозрою на акромегалію і вторинний характер гіпертензії.

У процесі збору анамнезу на запитання, чи не збільшився за останні роки язик, що могло бути

проявом акромегалії і стати причиною прогресування СОАС, звернення до сомнолога і СРАР-терапії, пацієнт відповів ствердно і додав, що помітив також збільшення розміру кистей і стоп у ширину, що змусило його збільшити розмір взуття.

Магнітно-резонансна терапія (МРТ) головного мозку (без контрастування), яку проводили 2017 року у зв'язку з ГПМК, патології гіпофіза не виявили: шишкоподібна залоза без особливостей. Турецьке сідло звичайної форми та розташування, контури чіткі. Гіпофіз звичайної форми, розмірів і структури. Лакунарні вогнища ішемії (рання підгостра стадія) в лівій тім'яній долі.

Об'єктивне дослідження: зріст 175 см, маса тіла 115 кг, індекс маси тіла (ІМТ) 37 кг/м²; стан задовільний, риси обличчя дещо укрупнені, без явних акромегалоїдних змін, шкірні покриви чисті, вологість збережена, стопи та кисті дещо потовщені (рис. 1). Додатковий фізикальний огляд виявив розходження зубів нижньої щелепи, збільшення язика і вух.

Серцево-судинна система: при перкусії межа відносної тупості серця зміщена вліво на 1,5 см. При огляді патологічної пульсації не виявлено. Тони серця ритмічні, приглушені, посилення 2-го тону на аорті, шуми не вислуховуються. АТ – 172/100 мм рт. ст., пульс 80 за 1 хв. Органи дихання: грудна клітка правильної форми, обидві її частини симетрично беруть участь в дихальних рухах. Тип дихання грудний. При аускультатії легень дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Органи

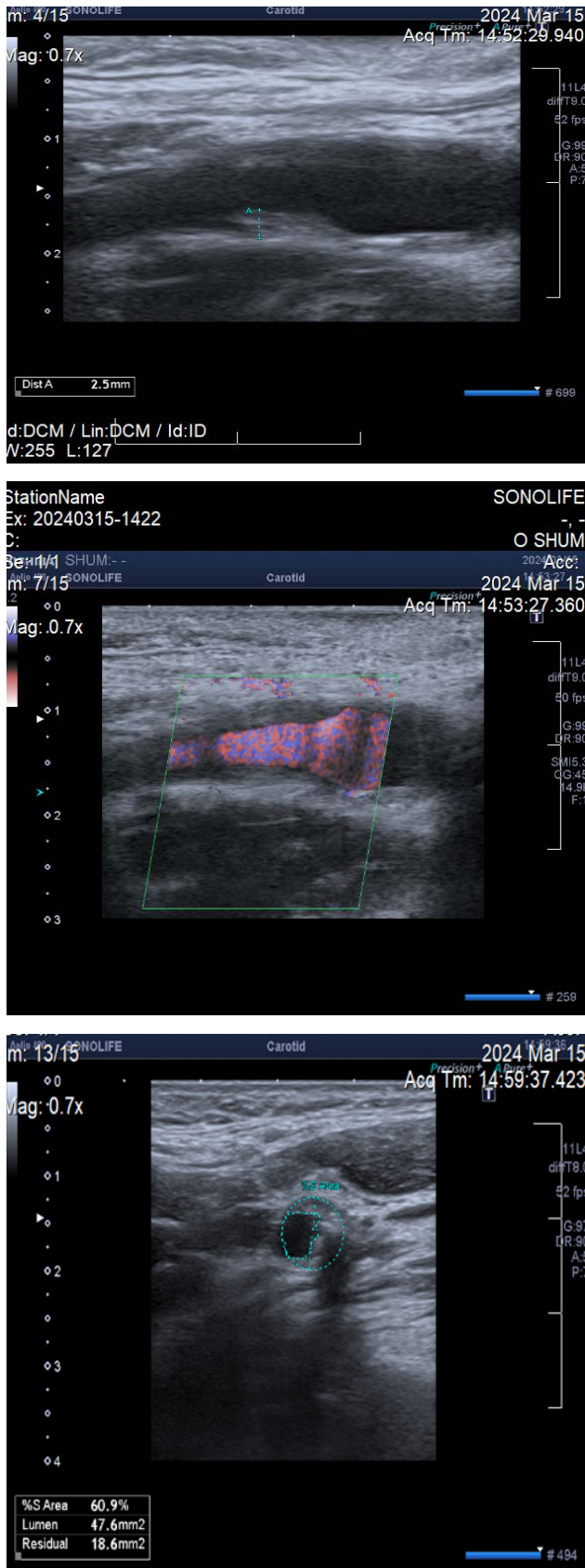


Рис. 2. Ультразвукове дослідження судин шії: візуалізуються ознаки атеросклеротичного ураження сонних артерій.

травлення: черевний прес розвинений добре. При пальпації органів черевної порожнини живіт м'який, безболісний, нижній край печінки (ліва доля) на 1 см нижче краю реберної дуги. Сечова система: симптом Пастернацького негативний з обох боків. Пастозність нижніх кінцівок.

Дані клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження

Загальний аналіз крові: еритроцити – $5,35 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін – 163 г/л, лейкоцити – $7,2 \cdot 10^9/л$, тромбоцити $230 \cdot 10^9/л$, ШОЕ – 15 мм/год.

Біохімічне дослідження: калій – 3,74 ммоль/л, натрій – 139 ммоль/л, креатинін – 110 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 72 мл/хв/1,73 м², сечова кислота – 465 мкмоль/л, білірубін – 12 мкмоль/л, АЛТ – 22 Од/л, АСТ – 28 Од/л, білок – 73 г/л, альбумін – 45 г/л, глюкоза – 6,6 ммоль/л. При визначенні креатиніну за тиждень до госпіталізації виявлено його підвищення до 131 мкмоль/л (референтні значення лабораторії 62,0–106,0 мкмоль/л).

Ліпідограма: загальний холестерин – 5,5 ммоль/л, тригліцериди – 2,3 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів високої щільності – 1,96 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільності – 2,68 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності – 1,06 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – 1,8.

Загальний аналіз сечі: колір – солом'яно-жовтий, питома вага – 1025, рН – 5,0, білок – 0,3 г/л, глюкоза – не виявлена, лейкоцити – 0–1 в полі зору. Співвідношення альбумін-креатинін у сечі – понад 300 мг/г, альбумін в сечі – 150 мг/л, креатинін у сечі > 300 мг/г.

У період перебування в стаціонарі призначено лабораторні дослідження з метою підтвердження акромегалії: СТГ, ІФР-1, адренокортикотропний гормон (АКТГ), пролактин, тиреотропний гормон (ТТГ) та був скерований на консультацію до Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, де попередньо також був встановлений діагноз «Акромегалія?» і призначено дообстеження: ІФР-1, СТГ, його динаміку при глюкозотолерантному тесті з 75 г глюкози, АКТГ, пролактин, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, вітамін Д, загальний кальцій крові.

В аналізах гормонального спектра виявлено відхилення, характерні для акромегалії: підвищення рівня ІФР-1 та СТГ (таблиця).

Суттєві зміни СТГ отримано також при оральному глюкозотолерантному тесті (ГТТ), при якому у здорових осіб прийом 75 грамів глюкози приводить до зниження рівня СТГ < 1 нг/мл, а в нашого

Таблиця

Ендокринні параметри

Показник	Результат	Референтні значення
ІФР-1, нг/мл	454	53–215
СТГ, нг/мл	1,550	<1
СТГ через 30 хв ГТТ, нг/мл	1,220	<1
СТГ через 60 хв ГТТ, нг/мл	1,240	<1
СТГ через 90 хв ГТТ, нг/мл	1,220	<1
СТГ через 120 хв ГТТ, нг/мл	1,470	<1
Пролактин, нг/мл	8,61	4,04–15,2
ТТГ, мкОд/мл	1,24	0,4–4,85
АКТГ, пг/мл	24	7–69
25-гідроксивітамін D, 25-(ОН)D, нг/мл	9,22	30,0–50,0
HbA1c, %	7,2	<6,5

ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту; СТГ – соматотропний гормон; ГТТ – глюкозотолерантний тест; ТТГ – тиреотропний гормон; АКТГ – адренкортикотропний гормон.

пацієнта показники глюкози становили через 30, 60, 90 і 120 хвилин відповідно 1,220, 1,240, 1,220 і 1,470 нг/мл. Якщо через 2 години після перорального навантаження глюкозою та індукції гіперглікемії рівень СТГ не знижується < 1 нг/мл, діагноз акромегалії вважається підтвердженим [2, 8]. Подібна реакція відзначається у більшості хворих в активній стадії акромегалії. Проте в деяких випадках СТГ може не пригнічуватися: за наявності захворювань печінки або нирок, неконтрольованому ЦД, анорексії, вагітності, при терапії естрогенами або в пізньому підлітковому віці [9]. Тому ІФР-1 вважається більш точним показником для діагностики акромегалії, порівняно з СТГ, через непередбачувану мінливість останнього протягом доби. ІФР-1 позитивно корелює із СТГ і є цінним індикатором останнього через його безперервну секрецію, довший період напіврозпаду та меншу мінливість протягом дня, яка не залежить від вживання їжі та фізичних вправ [10]. ІФР-1 відображає середньодобову кількість СТГ, а не його значення у момент взяття крові. Підвищення рівня ІФР-1 більш як удвічі у нашого пацієнта підтвердило підозру про можливу наявність у нього пухлини гіпофізу й акромегалії.

Рівні АКТГ, ТТГ, пролактину були в межах норми (див. табл. 1). Враховуючи підвищення глікованого гемоглобіну до 7,2 % та зниження вмісту вітаміну Д в плазмі крові, пацієнту встановлено діагноз вперше виявленого цукрового діабету та недостатності вітаміну Д. Стабільне зниження

ШКФ менше ніж 80 мл/хв/1,73 м² протягом останніх 3 місяців і макроальбумінурія свідчить про наявність у нього хронічної хвороби нирок 2-ї стадії, АЗ.

Ультразвукове дослідження судин шиї та голови виявило концентричну гетерогенну, без локального гемодинамічного перепаду, атеросклеротичну бляшку з максимальною товщиною 2,5 мм, стеноз 20 % (за ECST) в біфуркації загальної сонної артерії справа, з розповсюдженням у гирло внутрішньої

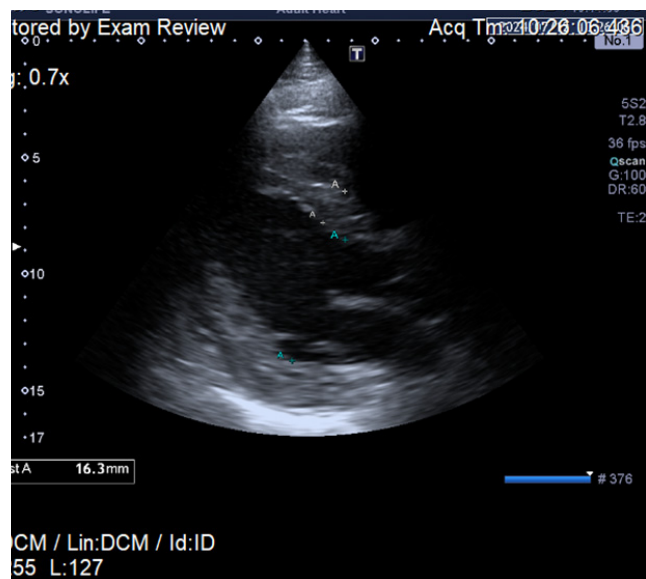


Рис. 3. Ехокардіографія з парастерального доступу, довга вісь: потовщення міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка.

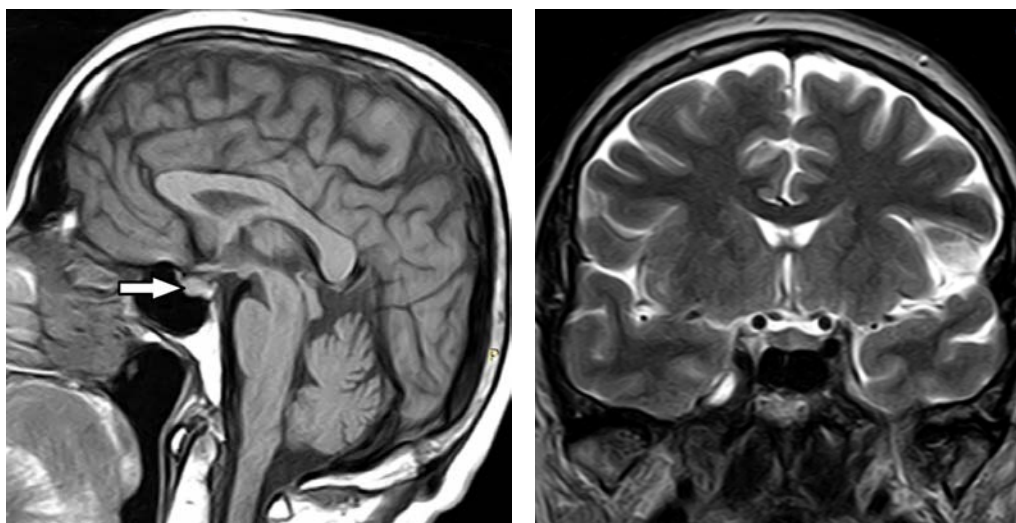


Рис. 4. Візуалізація мікроаденоми гіпофіза за допомогою магнітно-резонансної томографії: стрілка вказує на ділянку сферичної форми в проекції аденогіпофіза.

сонної артерії, у внутрішній сонній артерії стеноз до 45 % (за ECST), менше ніж 20 % (за NASCET). В нижній третині по передній та задній стінках пролонгована концентрична гетерогенна, переважно гіперехогенна, атеросклеротична бляшка з максимальною товщиною 2,1 мм, стенози 20–30 % (за ECST) (рис. 2). В біфуркації загальної сонної артерії зліва – концентрична гетерогенна атеросклеротична бляшка без локального гемодинамічного перепаду з максимальною товщиною 3,1 мм, стеноз загальної сонної артерії 30 % (за ECST), внутрішньої сонної артерії 45 % (за ECST); 60 % (за площею).

Ехокардіографія: Розширення кореня аорти до 4,1 см та лівого передсердя до 4,4 см. Фракція викиду лівого шлуночка збережена (54 %). Потовщення міжшлуночкової перегородки до 1,6 см, задньої стінки лівого шлуночка – до 1,5 см. Індекс маси міокарда 184 г/м² (рис. 3). Виражена концентрична гіпертрофія лівого шлуночка є проявом спланхомегалії, характерної для акромегалії, а також може бути наслідком тривалої АГ та зайняття спортом у минулому.

На МРТ гіпофіза з контрастуванням (2024 рік) виявлено ділянку сферичної форми в проекції аденогіпофіза, що може бути зумовлене наявністю мікроаденоми (рис. 4). Необхідно підкреслити, що при МРТ без контрастування (2017 рік) не було виявлено змін гіпофіза, а при МРТ з контрастом у 2024 році виявили мікроаденому. Це може бути пов'язано як з тим, що пухлина збільшилася у розмірах за 7 років, так і з тим, що МРТ з контрасту-

ванням є більш інформативним, тому і вважається «золотим» стандартом при інструментальному обстеженні хворих з підозрою на акромегалію.

За результатами аналізів, клініко-анамнестичних даних та МРТ-обстеження ендокринолог діагностував: Акромегалія. Аденома гіпофіза. Проведена консультація нейрохірурга, який рекомендував провести ендоскопічне трансфеноїдальне видалення пухлини. Пацієнт продовжує перебувати під нашим спостереженням і готується до оперативного втручання. Антигіпертензивна терапія фіксованою комбінацією телмісартан 80 мг/ амлодипін 10 мг, а також бісопрололом 5 мг та індапамідом 1,5 мг дала змогу знизити і утримувати АГ на рівні 130–140/85–90 мм рт. ст., що сприяло поліпшенню самопочуття пацієнта.

ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність акромегалії становить 30–60 випадків на 1 мільйон населення, захворюваність – 2–3 випадки на мільйон на рік [11], але показники відрізняються залежно від регіону, що пов'язано з відмінностями у рівні соціально-економічного розвитку та організації функціонування системи охорони здоров'я в різних країнах. На початкових стадіях захворювання часто залишається не розпізнаним і від перших його проявів до діагностування проходить від 5 до 14 років [12], що впливає на характер і ефективність лікування, прогноз і якість життя пацієнтів з акромегалією. Рання діа-

гностика дозволяє вчасно розпочати лікування, що призводить до кращих результатів.

Для акромегалії характерна мультисистемність ураження: серцево-судинної та ендокринної систем, опорно-рухового апарату, спостерігаються дерматологічні, ортодонтологічні, неврологічні та психіатричні порушення. Найбільш частими коморбідними станами при акромегалії є АГ, цукровий діабет і синдром обструктивного апное сну. Висока поширеність супутніх захворювань, пов'язаних з акромегалією, і часто її пізня діагностика, вказують на необхідність виділення цільових груп високого ризику, в яких доцільно проведення скринінгу на акромегалію. Такими особами, у яких необхідно особливо ретельно звертати увагу на наявність акромегалоїдних змін зовнішності, є пацієнти з АГ, СОАС, ЦД, синдромом зап'ястного каналу, вираженою гіпертрофією серця [13]. У Клінічних рекомендаціях з акромегалії 2014 року пропонується вимірювання ІФР-1 у пацієнтів без характерних для акромегалії проявів, але з кількома супутніми станами – такими як СОАС, ЦД 2-го типу, виснажливий артрит, синдром зап'ястного каналу, гіпергідроз і АГ [2].

Акромегалоїдні зміни зовнішності трапляються у 96,9 % випадків у пацієнтів з акромегалією [3]. Збільшення кінцівок і інших частин тіла є найбільш типовими фізикальними проявами патології, але на ранніх етапах захворювання вони можуть бути не досить чіткими і на них не завжди акцентують, тому настороженість лікаря щодо акромегалії, знання її проявів і аналітичний підхід до інтерпретації клініко-анамнестичних даних при огляді пацієнта не тільки ендокринологом, до якого він може потрапити при прогресуванні захворювання, а й сімейним лікарем, кардіологом, сомнологом, лікарями інших спеціальностей, допомагають поставити пра-

вильний діагноз і вчасно призначити ефективне лікування.

Особливістю цього клінічного випадку акромегалії є маніфестація її у супроводі з тривалою АГ, яка з'явилася у пацієнта задовго до появи фізикальних симптомів захворювання, а також появою більш пізнього ускладнення – СОАС, який зазвичай розвивається при цій патології через збільшення язика, щелепно-лицьових змін та набряк язичка. Зіставлення даних анамнезу (ранній розвиток АГ і тяжкий перебіг СОАС) дало нам можливість запідозрити, а потім і підтвердити разом з колегами інших установ діагноз акромегалії. Відсутність вчасної діагностики патології призвела до розвитку ускладнень у пацієнта – інсульту, ЦД, СОАС, хронічної хвороби нирок, яких, скоріш за все, можна було б уникнути при більш ранньому виявленні аденоми гіпофіза.

ВИСНОВКИ

Оскільки затримка діагностики акромегалії часто триває від 4 до 10 років, що призводить до відтермінування лікування, більш ранньому і широкому виявленню цієї патології сприятиме підвищення обізнаності про хворобу широкого кола лікарів первинної ланки. Представлений випадок акромегалії вказує на доцільність особливо ретельного проведення скринінгу щодо цього стану в пацієнтів з асоційованими клінічними станами – АГ і СОАС. Популяція осіб із СОАС і, особливо, з поєднанням АГ та СОАС може становити цільову групу щодо раннього виявлення акромегалії. Це сприятиме запобіганню ускладненням, які розвиваються при її прогресуванні, а раннє лікування акромегалії дасть змогу уникнути розвитку на більш пізніх етапах пов'язаного з нею СОАС або полегшити його перебіг.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, опрацювання матеріалу та написання тексту – А.Б.; збір матеріалу – В.Б.; редактування – Ю.Р.

Література

1. Marie P. Sur deux cas d'acromégalie: hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. *Rev Méd Liege*. 1886;6:297-333.
2. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Hassan Murad M, Utz A, Wass JAH. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3933-51. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
3. Gatto F, Trifirò G, Lapi F, Cocchiara F, Campana C, Dell'Aquila C, Ferrajolo C, Arvigo M, Cricelli C, Giusti M, Ferone D. Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. *Endocrine*. 2018;61:533-41. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1630-4>.
4. Tronko MD, Karachentsev Yul, Kvachenyuk AM, Khizhnyak OO, Hook MO, Wozniak OM, Lutsenko LA. The problem of acromegaly in Ukraine. Creation of the All-Ukrainian national register of patients with acromegaly and analysis of previous data. *Endocrinology*. 2022;27(2):96-105. <http://doi:10.31793/1680-1466.2022.27-2.96>.
5. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly 2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17(Suppl-4):1-44. <https://doi.org/10.4158/ep.17.s4.1>.
6. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4:259-62. <https://doi.org/10.1023/a:1020702631793>.
7. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:483-95. doi:10.1210/jc.2009-1912.
8. Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, Shimon I. The biochemical diagnosis of acromegaly. *J Clin Med*. 2021;10:1147. <https://doi.org/10.3390/jcm10051147>.
9. Cordidoa F, Arnésb JAG, Aspiroz MM, Velad ET. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2013;60(8):457.e1-457.e15. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2013.10.012>.
10. Pablos-Velasco P, Venegas EM, Álvarez Escolá C, Fajardo C, de Miguel P, González N, Bernabéu I, Valdés N, Paja M, Díez JJ, Biagetti B. Diagnosis, treatment and follow-up of patients with acromegaly in a clinical practice setting in Spain: the ACROPRACTIS program Delphi survey. 2020;23:129-39. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01012-3>.
11. Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, Fontana A, Spagnolo F, Giuffrida G, Ferraù F, Gianfrilli D, Cozzolino A, De Martino MC, Gatto F, Barone-Adesi F, Cannavò S, Trifirò G. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021 Jul 1;185(2):251-63. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0216>.
12. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Apr;33(2):101264. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>.
13. Danilowicz K, Fainstein DP, Manavela MP, Herrera CJ, Deheza ML, Isaac G, Ariel J, Katz D, Bruno OD. Implementing a screening program for acromegaly in Latin America: necessity versus feasibility. *Pituitary*. 2016;19:370-4. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0714-5>.

A clinical case of acromegaly in a patient with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome

V.B. Bezrodnyi ¹, A.B. Bezrodnyi ², Yu.V. Rudenko ²

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

² O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents a clinical case of diagnosis of acromegaly in a patient with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. Pituitary microadenoma and the delay in its diagnosis caused the development of complications in the patient: ischemic stroke, the development of severe obstructive sleep apnea syndrome, diabetes, chronic kidney disease. The question of the expediency of selecting target groups of patients for screening and the need to increase the awareness of the manifestations of acromegaly among a wide range of doctors in order to diagnose it early is considered.

Key words: acromegaly, arterial hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, pituitary microadenoma, diagnosis, clinical case

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, системи 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 оперативнo 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 khvylya; 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